DAS PRIMÄRE MAMMAKARZINOM

unter besonderer Berücksichtigung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Magdalena Schmid

Diss.
München
1996

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547928_0025

Aus der I. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. J. Zander

DAS PRIMÄRE MAMMAKARZINOM
unter besonderer Berücksichtigung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Magdalena Schmid
aus München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.86

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Für Sophie und Walter
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Datenerhebung
2. Rezeptoranalyse

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Teil I: Gesamtkollektiv von 1980 - 1982

1. Hormonrezeptoranalyse
2. Anamnestische Daten
2.1. Altersstruktur
2.2. Menarche
2.3. Menopause
2.4. Tumorerkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese
2.4.1. Familiäre Belastung
2.4.2. Früheres Karzinom
2.4.3. Brustoperationen in der Anamnese
2.5. Diabetes und Hypertonie
2.6. Symptomatik
3. Diagnostik
3.1. Tastbefund
3.2. Mammographie
3.3. Zytologie
3.4. Ultraschall
4. Klinische und histologische Tumorbeurteilung
4.1. Tumorkriterien
4.2. Postoperative Stadieneinteilung
4.2.1. Tumormetrie
4.2.2. Tumorklassifikation nach dem TNM-System
4.2.3. Stadieneinteilung

4.3. Tumorlokalisation
4.4. Histologie
4.5. Beurteilung der Lymphknoten
5. Behandlung und Verlauf
5.1. Operationsmodus und postoperativ aufgetretene Komplikationen
5.2. Radiatio
5.3. Adjuvante Chemotherapie
5.4. Adjuvante Hormontherapie
5.5. Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase

Teil II: Patientinnen mit Rezeptoranalyse im Tumorgewebe

1. Rezeptorbestimmung
2. Altersstruktur
3. Menopause
4. Epithelzellaufbau im gynäkolog. Vorsorgeabstrich
5. Diagnostik
6. Operationsart
7. Histologische Beurteilung des Tumors und der befallenen Lymphknoten in Verbindung mit den Hormonrezeptoren
7.1. Histologie des Tumors
7.2. Histologische Beurteilung der befallenen Lymphknoten
7.3. Tumorklassifikation nach dem TNM-System
8. Postoperativer Behandlungsverlauf
8.1. Postoperative Radiatio
8.2. Adjuvante Chemotherapie
8.3. Adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen
9. Verlaufsbeobachtungen
9.1. Rezidivhäufigkeit
9.2. Überleben

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

Dankvermerk

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

Das Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung der Frau. Da ein Teil der Tumore offenbar hormonabhängig ist, war es das Ziel vieler Untersucher einen Voraussagetest zu entwickeln, um diejenigen Patientinnen herauszufinden, deren Tumor auf eine hormonelle Therapie anspricht.

Erste Vorschläge zu einer Hormontherapie beim fortgeschrittenen Brustkrebs finden wir bereits Ende des 19. Jahrhunderts. 1889 empfahl A. Schinzinger in seiner Arbeit über " Carcinoma mammae " die beidseitige Ovarektomie. Boyd sprach sich später für die Ovarektomie als prophylaktische Maßnahme zusätzlich zur Mastektomie aus (also die erste adjuvante Therapie des Mammakarzinoms).
Mitte des 20. Jahrhunderts folgten als ablative endokrine Maßnahmen die radiologische Ausschaltung der Ovarien, die Entfernung der Nebennieren und der Hypophyse.
Nachdem es nun auch möglich war, Steroide synthetisch herzustellen, war der Beginn der additiven endokrinen Therapie gesetzt. (Hormonelle Behandlung mit Östrogenen, Gestagenen, Androgenen und Kortikosteroiden; heute überwiegend mit Antiöstrogenen).

Jensen und Jungblut gelang die Markierung von 17-ß-Östradiol mit Tritium und erst dadurch war es Jensen möglich, Bindungsstellen für Östradiol im Kalbsuterus nachzuweisen. Diese Bindungsstellen wurden Östrogenrezeptoren genannt.
Die Analyse der Hormonrezeptoren ist heute das beste Verfahren hormonabhängige und autonome Mammakarzinome zu unterscheiden.(79)

Ohne Rezeptoranalyse spricht das metastasierende Mammakarzinom in ca. 30 % der Fälle auf eine hormonelle Therapie an, bei Vorhandensein von Östrogenrezeptoren (ER) in 50 - 60 % und bei gleichzeitiger Anwesenheit von Progesteronrezeptoren (PR) in 70 - 80 % der Fälle. Fehlen beide Rezeptoren finden wir nur noch ein Ansprechrate auf endokrine Therapie von ca 10 %. (74)

So sollte beim primären Karzinom durch eine Analyse beider Steroidhormonrezeptoren (ER und PR) eine hormonelle Abhängigkeit festgestellt werden, um eine gezielte adjuvante und beim Auftreten einer Metastasierung, eine gezielte Folgetherapie durchführen zu können.

Die Hormonrezeptoren sind jedoch nicht nur in therapeutischer, sondern auch in prognostischer Hinsicht bedeutungsvoll für das Mammakarzinom. So hat sich gezeigt, daß Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren länger leben und weniger Rezidive bzw. Metastasen haben als solche mit hormonrezeptornegativem Mammakarzinom. (1,19,25,44,53,58,61,91, 96,106,107,108,112)
An der I. Frauenklinik der Universität München werden seit 1980 Östrogen- und Progesteronrezeptoren im Mammakarzinom bestimmt.
So möchte diese Arbeit folgender Fragestellung nachgehen:

1.) Inwieweit unterscheiden sich die Kollektive mit und ohne Rezeptoranalyse ?

2.) Welche Erfahrungen konnten wir in den ersten drei Jahren mit der Hormonrezeptorbestimmung machen ?

B. MATERIAL UND METHODIK

1.Datenerhebung

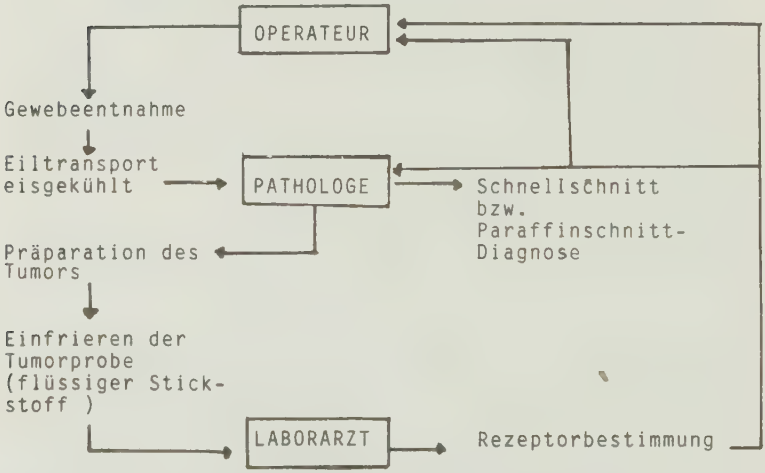
In den Jahren 1980 bis 1982 wurde an der I. Universitäts-Frauenklinik (I.UFK) bei 276 Patientinnen ein primäres Mammakarzinom diagnostiziert und behandelt.
Da die für unsere Studie in Frage kommenden Patientinnen anhand des histologischen Befundes ermittelt wurden, konnten nur diejenigen Patientinnen aufgenommen werden, bei denen die histologische Beurteilung des Tumors in unserem Hause durchgeführt wurde.
Aus den Krankenblättern bzw. Journalen des Allgemeinen- und Strahlenarchivs wurden 69 quantitative und 151 qualitative Merkmale auf einen Fragebogen übertragen. Hier sind Angaben über Alter, anamnestische Daten, Symptomatik,Diagnostik, Therapie, Histologie, Stadieneinteilung nach dem TNM-System, Auftreten und Therapie von Rezidiven oder Metastasen, sowie Angaben zum weiteren Krankheitsverlauf aufgeführt.
Der Fragebogen selbst ist zu umfangreich, um hier im einzelnen dargestellt zu werden.
Ergänzt wurden fehlende Angaben durch die Auskunft weiterbehandelnder Ärzte, der Patientinnen selbst, oder des zuständigen Einwohnermeldeamtes.
Die Auswertung der Daten erfolgte mittels EDV, durch ein von K.H. Selbmann beschriebenes Dialogsystem Savod-Q (98a).So war es möglich einzelne Daten zu klassifizieren, qualifizieren und transformieren, Histiogramme,Überlebens- und Sterbetafeln zu erstellen, sowie Kontingenztafelanalyse und Fallidentifikationen durchzuführen.

Überprüft wurden sämtliche Angaben mit ausführlichen Plausibilitätskontrollen.

Die Tabellen wurden mit dem Chi-2-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

2. Rezeptoranalyse

Eine wesentliche Voraussetzung für die zuverlässige Rezeptorbestimmung ist die Zusammenarbeit zwischen Klinik, Histologie und klinisch-chemischem Labor. (An der I. UFK sind alle drei Abteilungen in einem Hause untergebracht).



Das von Binde - und Fettgewebe freipräparierte Karzinomgewebe (wenn möglich mindestens 500 mg) wird sofort nach der chirurgischen Extirpation und histologischen Kontrolle durch flüssigen Stickstoff auf -196°C gekühlt und dem Labor für Spezial-

untersuchungen zugesandt. Die Proben dürfen nicht mit Formalin behandelt werden, da sonst die Rezeptorproteine denaturieren und eine Analyse nicht mehr möglich ist.

Die Östrogen- und Progesteronrezeptoren wurden entsprechend den Richtlinien der EORTC (European Organisation for Research on Treatment of Cancer, Breast Cancer Cooperative Group) mittels der DCC-Methode (dextran-coated-charchoal) bestimmt. (30, 31)

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Teil I:

1. Hormonrezeptoranalyse

An der I. Universitäts-Frauenklinik (I. UFK) München wurden im Zeitraum vom 1. Jan. 1980 bis 31. Dezember 1982 insgesamt 276 Patientinnen an einem primären Mammakarzinom operiert.
Bei 164 (59,4 %) wurde eine Rezeptor-Analyse im Tumorgewebe vorgenommen.
Für den Östrogen-Rezeptor ergab sich folgende Verteilung:

- in 104 Fällen (63,4 %) $\geq$ 10 fmol/mg Protein
- in 11 Fällen (6,7 %) lag der Rezeptorgehalt zwischen 3 - 9 fmol/mg Protein
- in 47 Fällen (28,7 %) war der Gehalt $<$ 3 fmol/mg Protein

Die Analyse des Progesteron-Rezeptors zeigte nachfolgende Aufteilung:

- in 81 Fällen (49,4 %) $\geq$ 10 fmol/mg Protein
- in 23 Fällen (14,0 %) einen Rezeptorgehalt zwischen 3 - 9 fmol/mg Protein
- in 37 Fällen (22,6 %) war der Gehalt $<$ 3 fmol/mg Protein

Zu Beginn der Rezeptorbestimmung konnte nur der Östrogen-Rezeptor analysiert werden, sodaß für den Progesteron-Rezeptor in 23 Fällen keine Angaben vorlagen.

HORMONREZEPTORANALYSE

Tab. (1): Rezeptoranalyse

Rezeptor bestimmt	Rezeptor nicht bestimmt
n = 164 (59,4 %)	n = 112 (40,5 %)

Tab. (2): Östrogen- und Progesteronrezeptor

Östrogenrezeptor (ER)	
≥ 10 fmol/mg Protein	n = 104 (63,4 %)
< 10 fmol/mg Protein	n = 58 (35,4 %)
k.A.	n = 2 (1,2 %)

Progesteronrezeptor (PgR)	
≥ 10 fmol/mg Protein	n = 81 (49,4 %)
< 10 fmol/mg Protein	n = 60 (36,6 %)
k.A.	n = 23 (14,0 %)

Abb. (1): Rezeptorbestimmung im Tumorgewebe

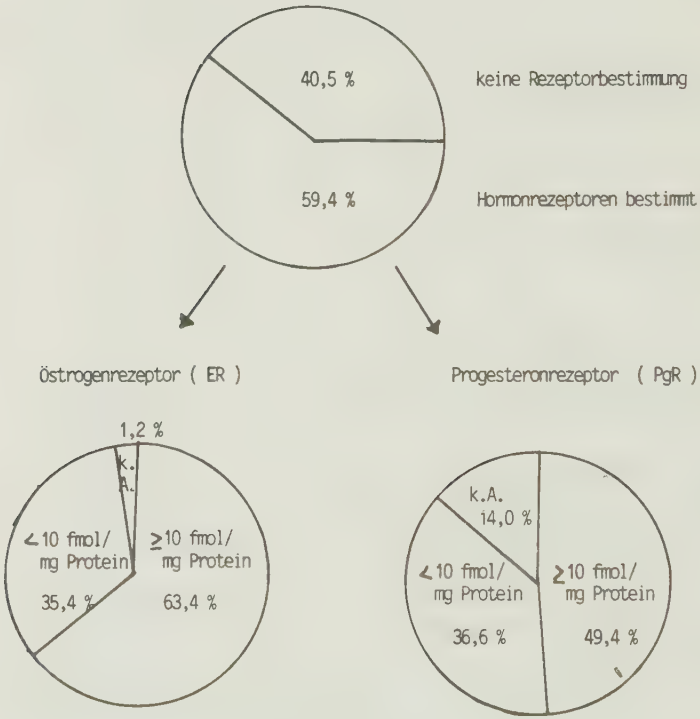
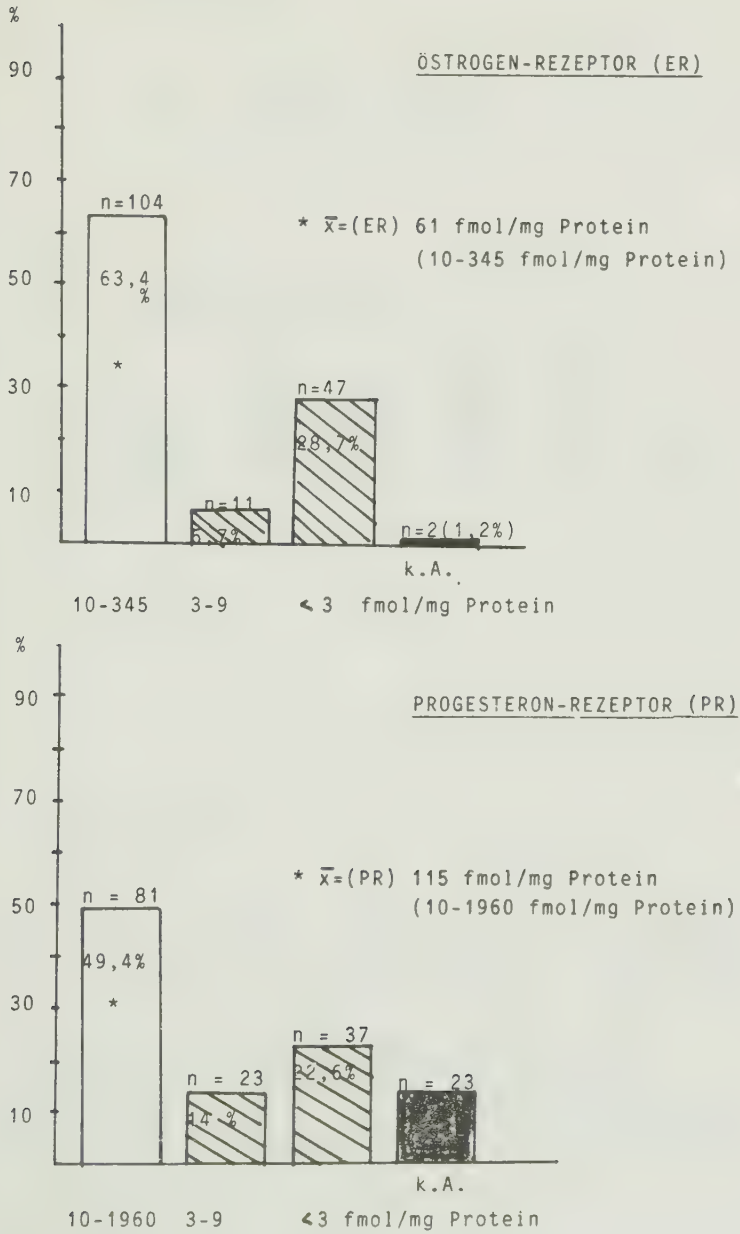


Abb.(2) Rezeptoranalyse: Östrogen-Progesteron-Rezeptor



Für den Östrogen-Rezeptor finden wir im Kollektiv $\geq$ 10 fmol/ mg Protein im Mittel einen Wert von 61 fmol/mg Protein.

Für den Progesteron-Rezeptor zeigt sich im selben Kollektiv ein mittlerer Wert von 115 fmol/ mg Protein.

2. ANAMNESTISCHE DATEN

2.1. Altersstruktur der Patientinnen mit primärem Mamma-Karzinom (1980 - 1982)

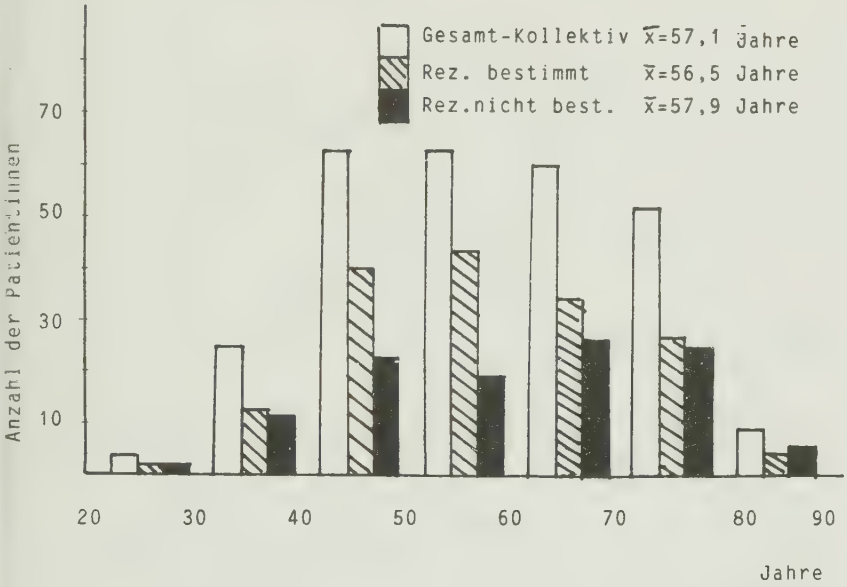
Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit primärem Mamma-Karzinom betrug 57 Jahre, wobei die jüngste Patientin 21 Jahre, die älteste 84 Jahre alt war.

Ein Drittel der Patientinnen waren jünger als 50 Jahre.
Unabhängig von Rezeptorbestimmung und Rezeptorgehalt findet man einen Altersgipfel in den Gruppen zwischen 40 bis 70 Jahre.

Tab. (3): Altersverteilung

	Gesamt-Kollektiv	Rc bestimmt	Rc nicht bestimmt
< 50 Jahre	92 (33,3 %)	55(33,5 %)	37 (33,0 %)
> 50 Jahre	184 (66,7 %)	109(66,5 %)	75 (67,0 %)
	276 (100,0 %)	164(100,0 %)	112 (100 %)

Abb.(3): Altersstruktur der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom



2.2. Menarche

Tab.(4): Menarche

	Gesamt-Kollektiv	Rez.bestimmt	Rez.nicht bestimmt
9 - 15 Jahre	183 (83,2 %)	115 (85,2 %)	68 (80,0 %)
16- 21 Jahre	37 (16,8 %)	20 (14,8 %)	17 (20,0 %)
Gesamtzahl	220 (100,0 %)	135 (100 %)	85 (100 %)

Bei 220 Patientinnen konnte das Menarche-alter eruiert werden. So lag beim Gesamt-Kollektiv das mittlere Menarche-Alter bei 13,7 Jahren.
Bei den Patientinnen, bei denen eine Rezeptoranalyse durchgeführt wurde, fand sich ein mittleres Menarche-Alter von 13,7 Jahren, bei jenen ohne Rezeptorbestimmung eines von 13,8 Jahren.

2.3. MENOPAUSE

Tab.(5): Menopause

	Gesamt-Kollektiv	Rc. bestimmt	Rc. nicht bestimmt
Praemenopausal	86 (31,2 %)	51 (31,1 %)	35 (31,2 %)
Postmenopausal	190 (68.8 %)	113 (68,9 %)	77 (68,8 %)
Gesamtzahl	276 (100,0 %)	164 (100,0 %)	112 (100,0 %)

Zwei Drittel der Patientinnen (68,8 %) waren postmenopausal, ein Drittel (31,2 %) praemenopausal. Für die Gruppen mit und ohne Rezeptorbestimmung gilt die gleiche Verteilung.

2.4. Tumorerkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese

2.4.1. Familiäre Belastung

Bei 8,3 % (n=23) unserer Patientinnen fand sich auch bei Familienangehörigen ein Mammakarzinom.
Diese 23 Fälle verteilen sich:

- in 10 Fällen (43,5 %) auf die Mutter der Patientin
- in 6 Fällen (26,1 %) auf die Schwester der Patientin
- in 6 Fällen (26,1 %) auf eine nähere Verwandte
- in 1 Fall (4,3 %) auf die Großmutter mütterlicherseits der Patientin

Eine Mammakarzinomanamnese der Großmutter väterlicherseits fand sich nicht.
Eine annähernd gleiche Verteilung zeigten auch die Patientinnengruppen mit und ohne Rezeptorbestimmung, wobei das Auftreten eines Mammakarzinoms bei der Großmutter (1 Fall) in der Gruppe der Patientinnen mit Rezeptorbestimmung zu finden war.

2.4.2. Früheres Karzinom

Die Frage nach einem früheren Karzinom wurde bei 28 Patientinnen (10,1%) positiv beantwortet.

Es zeigte sich folgende Aufteilung:

- in 8 Fällen (28,6%) ein Endometrium-Karzinom
- in 7 Fällen (25,0%) ein Mamma-Karzinom der anderen Brust
- in 6 Fällen (21,4%) ein Cervixkarzinom
- in 2 Fällen (7,1%) ein Ovarialkarzinom
- in 4 Fällen (14,3%) zweimal ein Melanom,ein Vulvakarzinom und eine Struma maligna
- in 1 Fall (3,6%) sowohl ein Ovarial-als auch ein Vulvakarzinom

n =28 (100 %)

Teilt man die Patientinnen in die beiden Gruppen Rezeptor bestimmt/ Rezeptor nicht bestimmt auf, zeigt die Gruppe mit Rezeptorbestimmung in 2 Fällen (1,2 %) eine früheres Mammakarzinom der anderen Brust, die Gruppe ohne Rezeptorbestimmung jedoch in 5 Fällen (4,5 %).
Ein anamnestisches Cervixkarzinom fand sich überwiegend in der Gruppe mit Rezeptorbestimmung(n=4); ein früher bestehendes Ovarialkarzinom fand sich bei 2 Patientinnen, beide in der Gruppe der Patientinnen, bei denen keine Hormonrezeptoranalyse gemacht wurde.

Für das Gesamtkollektiv liegt das Endometriumkarzinom an erster Stelle, gefolgt von einem früheren Mammakarzinom der anderen Brust.An dritter Stelle folgt das Cervixkarzinom bei insgesamt 6 Patientinnen.

2.4.3. Anamnestische Brustoperation

Von unseren Patientinnen (n=276) hatten 39 (14,1%) früher schon einmal eine Brustoperation, wobei in 7 Fällen (17,9%) ein Mammakarzinom histologisch diagnostiziert werden konnte. (siehe 2.4.2. früheres Karzinom)

Tab.(6): Tumorerkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rez. bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
I. Familiäre Belastung			
Schwester	6 (2,2 %)	4 (2,4 %)	2 (1,8 %)
Mutter	10 (3,6 %)	6 (3,7 %)	4 (3,6 %)
Mutter d. Mutter	1(0,4 %)	1 (0,6 %)	-
Mutter d. Vaters	-	-	-
Sonstige nähere Verwandte	6 (2,2 %)	3 (1,8 %)	3 (2,7 %)
II. Früheres Karzinom			
andere Brust	7 (2,5 %)	2 (1,2 %)	5 (4,5 %)
Endometrium	8 (2,9 %)	4 (2,4 %)	4 (3,6 %)
Cervix	6 (2,2 %)	4 (2,4 %)	2 (1,8 %)
Ovar	2 (0,7 %)	-	2 (1,8 %)
Sonstige (2x Melanom Vulvakarzinom, Struma maligna)	4 (1,4 %)	1 (0,6 %)	3 (2,7 %)
mehr als 1 Ca (Ovarial-u.Vulva-Ca)	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	-
III. Anamnestisch:			
Brustoperation	39 (14,1 %)	18 (11,0%)	21 (18,8%)
mit bößartiger Histologie	7 (2,5 %)	2 (1,2 %)	5 (4,5%)

2.5. Patientinnen mit Diabetes oder Hypertonie

Tab. (7): Diabetes und Hypertonie

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
Diabetes	28 (10,1 %)	18 (10,9 %)	10 (9,0 %)
Hypertonie	76 (27,5 %)	46 (28,0 %)	30 (26,8%)

Diabetikerinnen waren 10,1 % (n = 28) unserer Patientinnen. Einen ähnlichen Prozentsatz finden wir auch in den Gruppen mit und ohne Rezeptorbestimmung (10,9 bzw. 9,0 %).

An Hypertonie litten 27,5 % des Gesamt-Kollektivs. In der Gruppe der Patientinnen mit Rezeptorbestimmung waren es 28,0 %, ohne Rezeptoranalyse 26,8 %.

2.6. Symptomatik

Tab. (8): Symptomatik

	Symptom - Arzt	Arzt - Therapie
< 1 Mon.	144 (52,2 %)	231 (83.8 %)
1 - 3 Mon.	72 (26,1 %)	21 (7,6 %)
4 - 6 Mon.	24 (8,7 %)	7 (2,5 %)
7 -12 Mon.	14 (5,1 %)	5 (1,8 %)
13-24 Mon.	10 (3,6 %)	7 (2,5 %)
> 25 Mon.	10 (3,6 %)	3 (1,1 %)
k. A.	2 (o,7 %)	2 (0,7 %)
	276 (100,0 %)	276 (100,0 %)

Vom Auftreten der ersten Symptome bis zum ersten Arztbesuch vergingen im Durchschnitt 4,3 Monate. Bemerkenswert ist, daß in 78,3 % der Fälle die Zeit zwischen Auftreten der Symptomatik und erstem Kontakt mit dem Arzt innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten lag.
Zwischen dem ersten Arztbesuch und dem Beginn der Behandlung lagen im Durchschnitt 1,7 Monate. Bei 91,3 % verstrichen nicht mehr als 3 Monate.

Tab.(9): Symptome die zum Arzt führten

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez. nicht bestimmt n = 112
I.Schmerzen			
diffus	45 (16,3 %)	32 (19,5 %)	13 (11,6 %)
umschrieben	11 (4,0 %)	6 (3,7 %)	5 (4,5 %)
o. Angabe	1 (0.4 %)	1 (0,6 %)	-
II. sichtbare Veränderungen	64 (23,2 %)	41 (25,0 %)	23 (20,5 %)
III. Knoten	223 (80,8 %)	146 (89,0 %) *	77(68,8 %) *
IV. path.Sekretion			
blutig	12 (4,3 %)	2 (1,2 %)	10 (8,9 %)
serös	2 (0,7 %)	-	2 (1,8 %)
milchig	3 (1,1 %)	2 (1,2 %)	1 (0,9 %)

* Chi-2-Test: $p \leq 0,01$

204 Patientinnen (73,9%) bemerkten selbst die oben angeführten Symptome und suchten dann einen Arzt auf.
Bei 71 (25,7 %) wurden die Symptome im Rahmen einer Vorsorge - oder Kontrolluntersuchung bemerkt. In einem Fall finden sich hinsichtlich dieser Fragestellung keine Angaben.
Führendes Symptom ist mit Abstand der getastete Knoten(80,8 %), gefolgt von sichtbaren Veränderungen wie Haut- oder Mamilleneinziehung, Rötung der Haut usw.. Bei 20,7 % der Patientinnen

wurden Schmerzen angegeben. Eine pathologische Sekretion fand sich nur in 6,1 % der Fälle.

Obwohl in beiden Vergleichsgruppen (Rezeptor bestimmt - Rezeptor nicht bestimmt) der getastete Knoten das häufigste Symptom war, der eine ärztliche Untersuchung veranlaßte, so ergab sich doch ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
Bei Patientinnen, in deren Tumorgewebe später Hormonrezeptoren bestimmt wurden, war ein Knoten in 89 % der Fälle der Anlaß zur weiteren Diagnostik.

In der Vergleichsgruppe ohne Rezeptorbestimmung führte der getastete Knoten dagegen nur in 68,8 % und damit signifikant weniger häufig zum Arzt.

Eine pathologische Sekretion aus der Mamille lag nur zu einem geringen Prozentsatz vor, war jedoch in der Gruppe der Patientinnen ohne Rezeptorbestimmung häufiger zu finden.

3. DIAGNOSTIK (Tabellen 10,11 und 12)

3.1. Tastbefund

Bei 272 Patientinnen waren Angaben über einen Tastbefund festgehalten worden. Dabei war bei 213 Patientinnen (78,3 %) der getastete Tumor bereits karzinomverdächtig, bei weiteren 29 (10,7 %) war der Tastbefund unklar bzw. abklärungsbedürftig und bei 30 (11,0 %) unverdächtig.

3.2. Mammographie

Bei 263 Patientinnen wurde eine Mammographie zur Diagnostik eingesetzt; davon war in 210 Fällen (79,8 %) ein verdächtiger Befund erhoben worden. In 33 Fällen (12,4 %) war das Ergebnis unklar und eine Kontrollmammographie (2 Fälle = 0,7 %) oder eine Probeexzision (31 Fälle = 11,7 %) empfohlen worden.
Ein falsch negatives (unverdächtiges) Ergebnis fand sich bei 20 Fällen (7,6 %).
Bei 13 Patientinnen wurde keine Mammographie angefertigt, da sich bereits klinisch ein fortgeschrittenes Mammakarzinom zeigte.

3.3. Zytologie

Von 59 Punktionszytologien waren 35 (59,3 %) karzinomverdächtig, weitere 18 (30,5 %) waren unklar, worauf eine Probeexzision empfohlen wurde. Ein unverdächtiges Ergebnis ergab sich bei 6 Patientinnen (10,2 %).

3.4. Ultraschall

Der Ultraschall als diagnostisches Kriterium wurde in 24 Fällen herangezogen.
Man fand bei 16 Patientinnen (66,7 %) ein verdächtiges, bei 5 Patientinnen (20,8 %) ein unklares und bei 3 (12,5 %) ein falsch negatives (unverdächtiges) Ergebnis.

Tab. (10): Diagnostik

	Tastbe-fund	Mammo-graphie	Zytologie	Ultra-schall
unverdächtig	30(11,0%)	20(7,6%)	6(10,2%)	3(12,5%)
unklar-Kontrolle	1(0,4%)	2(0,8%)	-	-
unklar-PE	28(10,3%)	31(11,8%)	18(30,5%)	5(20,8%)
verdächtig	213(78,3%)	210(79,8%)	35(59,3%)	16(66,7%)
Gesamtzahl	272(100,0%)	263(100,0%)	59(100,0%)	24(100,0%)

Tab. (11): richtig positives - falsch negatives Ergebnis

	Tastbe-fund	Mammo-graphie	Zytologie	Ultra-schall
richtig pos.	88,6 %	91,6 %	89,8 %	87,5 %
falsch neg.	11,4 %	8,4 %	10,2 %	12,5 %

Tab. (12):

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rezeptor bestimmt n = 164	Rezeptor nicht bestimmt n = 112
I. Tastbefund			
keine Angaben	4(1,4%)	2(1,2%)	2(1,8%)
unverdächtig	30(10,9%)	4(2,4%) *	26(23,2%) *
unklar-Kontrolle	1(0,4%)	1(0,6%)	-
unklar-PE	28(10,1%)	11(6,8%)	17(15,2%)
verdächtig	213(77,2%)	146(89,0%) ●	67(59,8%) ●
Gesamtzahl	276(100,0%)	164(100,0%)	112(100,0%)
II. Mammographie			
nein	13(4,7%)	5(3,0%)	8(7,1%)
unverdächtig	20(7,3%)	8(4,9%)	12(10,7%)
unklar-Kontrolle	2(0,7%)	1(0,6%)	1(0,9%)
unklar-PE	31(11,2%)	14(8,6%)	17(15,2%)
verdächtig	210(76,1%)	136(82,9%) ▲	74(66,1%) ▲
Gesamtzahl	276(100,0%)	164(100,0%)	112(100,0%)
III. Zytologie			
nein	217(78,6%)	127(77,4%)	90(80,4%)
unverdächtig	6(2,2%)	1(0,6%)	5(4,5%)
unklar-PE	18(6,5%)	10(6,1%)	8(7,1%)
verdächtig	35(12,7%)	26(15,9%)	9(8,0%)
Gesamtzahl	276(100,0%)	164(100,0%)	112(100,0%)
IV. Ultraschall			
nein	252(91,3%)	151(92,1%)	101(90,2%)
unverdächtig	3(1,1%)	1(0,6%)	2(1,7%)
unklar-PE	5(1,8%)	2(1,2%)	3(2,7%)
verdächtig	16(5,8%)	10(6,1%)	6(5,4%)
Gesamtzahl	276(100,0%)	164(100,0%)	112(100,0%)

●/▲/* Chi-2-Test: $p < 0,01$

4. Klinische und histologische Tumorbeurteilung

4.1.Tumorkriterien

Bei 78,3 % (n=213) wurde anhand des Tastbefundes der Verdacht auf ein Karzinom geäußert.

Betrachtet man die Tumorkriterien " derber Tumor, eingeschränkte bis schlechte Beweglichkeit des Tumors zur Umgebung und zur Haut " , so war bei
- 98,7 % der Patientinnen der getastete Knoten "derb". Bei der Patientengruppe mit Hormonrezeptoranalyse finden wir in 99,3 %, bei der Gruppe ohne Rezeptorbestimmung in 97,4 % einen derben Knoten.
Eine eingeschränkte bis schlechte Verschieblichkeit zeigten zur Umgebung 11,7 %,zur Haut 34,5 % der getasteten Knoten. Wie aus Tabelle (13) zu entnehmen ist,zeigt sich ein solches Ergebnis auch bei den Patientengruppen mit und ohne Rezeptoranalyse.

Tab.(13): Tumorkriterien

	Gesamtkollektiv	Rez.bestimmt	Rez. nicht bestimmt
	n = 276	n = 164	n = 112
getasteter Knoten	223 (100,0 %)	146 (100,0 %)	77 (100,0 %)
derb	220 (98,7 %)	145 (99,3 %)	75 (97,4 %)
eingeschränkte bis schlechte Beweglichkeit zur Haut	77 (34,5 %)	53 (36,3 %)	24 (31,2 %)
eingeschränkte Beweglichkeit zur Umgebung	26 (11,7 %)	19 (13,0 %)	7(9,1 %)

4.2. Postoperative Stadieneinteilung des Tumors

4.2.1. Tumormetrie

Tab.(14) Tumormetrie

	Gesamtkollektiv	Rez.bestimmt	Rez. nicht bestimmt
keine Messung möglich	26 (9,4 %)	* 4 (2,5 %)	* 22 (19,6 %)
1 - 20 mm	144 (52,2 %)	82 (50,0 %)	62 (55,4 %)
21 - 50 mm	86 (31,2 %)	°66 (40,2 %)	° 20 (17,9 %)
≥ 51 mm	20 (7,2 %)	12 (7,3 %)	8 (7,1 %)
Gesamtzahl	276 (100,0 %)	164 (100,0 %)	112 (100,0 %)

°/ * Chi-2-Test: $p < 0,01$

Von den 276 Patientinnen hatten 144 (52,2 %) einen Tumor des Stadiums pT_1 ($\leq$ 2 cm). Bei 86 (31,2 %) fand man einen Tumor im Stadium pT_2 (> 2-5 cm); bei 20 Patientinnen (7,2 %) war der Tumor größer als 5 cm, also ein Tumorstadium $pT_{3/4}$ und bei 26 (9,4 %) war eine Messung des Tumors aus verschiedenen Gründen nicht möglich (z.B. multifokales, disseminiertes Tumorwachstum).
In letztgenannter Gruppe wurde auch bei 22 von 26 Patientinnen keine Bestimmung der Steroidhormonrezeptoren veranlaßt.
Aus Tabelle (14) ist weiterhin ersichtlich, daß gerade bei einer Tumorgröße zwischen 2,1 und 5 cm signifikant häufiger Hormonrezeptoren bestimmt wurden.

4.2.2. Tumorklassifikation nach dem TNM-System

Tabelle (15) zeigt einen Vergleich zwischen prä- und postoperativem Staging nach dem TNM-System.

Tumorgröße - T: In 71 % (n = 196) stimmen prä- und postoperative Tumorgröße überein.
50 % der Patientinnen, die präoperativ einem Stadium Tis zugeteilt wurden, fanden sich postoperativ in pT_1.
In der Klasse pT_1 finden wir in 79 % Übereinkunft; in 4,9 % wurde der Tumor präoperativ zu groß beurteilt, 14 % wurden postoperativ einem Stadium pT_{2a-b} zugeteilt (d.h. der Tumor war größer als 2 cm) und in einem Fall zeigte sich der Tumor größer als 5 cm, d.h. Stadium pT_{3a-b}.
Ein präoperatives und postoperatives Stadium T_2 zeigten 63,4 %. In 21,9 % wurde hier der Tumor in seiner Ausdehnung überschätzt. Im Gegensatz dazu mußte der Tumor in 9,8 % postoperativ einem Stadium pT_{3a-b} zugeordnet werden.
Für T_3 finden wir in 63,6 % Übereinkunft. Hier wurde in 36,4 % die Tumorgröße präoperativ zu groß angesehen.
T_4, d.h. jede Tumorgröße mit Infiltration der Brustwand oder Haut. Hier zeigt sich erwartungsgemäß in 80 % Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativem Staging.
3 Fälle konnten jedoch nach der Operation mit einem Stadium pT_{2a-b} und pT_{3a-b} beurteilt werden.

Lymphknotenbefall - N: In 56,9 % (n = 157) wurde die Lymphknotensituation vor der Operation richtig beurteilt.
In der Gruppe N_0 finden wir eine Übereinstimmung in 56,4 %; jedoch müssen 32,7 % der präoperativ als unauffällig beurteilten Lymphknoten postoperativ als vom

Tumor infiltriert betrachtet werden. Wurden vor der Operation die axillären Lymphknoten als vom Tumor befallen betrachtet, so konnte dies in 62,7 % postoperativ bestätigt werden. In 20,3 % ergab die histologische Untersuchung der entfernten Lymphknoten keine Tumorabsiedlung. In 3 Fällen = 5,1 % waren hier jedoch die Lymphknoten untereinander fixiert, also ein Stadium pN_2.
Die Gruppe N_2 zeigte nur in 27,3 % Übereinstimmung zwischen prä- und postoperativer Einteilung. Postoperativ fand sich meist ein Stadium pN_{1a-b}.
Supra- und infraklavikulärer Lymphknotenbefall bedeutet ein Stadium N_3. Diese Situation wurde in 66,7% richtig beurteilt. In einem Fall fand sich bei der Operation nur ein Befall der axillären Lymphknoten. Die Fallzahl ist in dieser Gruppe mit n=3 jedoch gering.
Wurde nur eine einfache Mastektomie oder Tumorektomie ohne Ausräumung der Axilla durchgeführt, mußte postoperativ die Lymphknotensituation immer mit Nx beurteilt werden.

Fernmetastasierung - M: Meist findet sich präoperativ ein Mx, da die technisch aufwendigen Untersuchungen zur Suche nach Fernmetastasen in der Regel erst nach der Operation veranlaßt werden, um bis zur Operation so wenig Zeit wie nur möglich zu verlieren.

Tab.(15): TNM-Klassifikation: Vergleich prä- und postoperatives T/N

PRÄOPERATIV		POSTOPERATIV					
		pTis n=19	pT_1 n=142	pT_2 n=79	pT_3 n=17	pT_4 n=12	pTx n=7
Tis	n=22 (100%)	11(50,0%	11(50,0%)	-	-	-	-
T_1	n=143 (100%)	7(4,9%)	113(79 %)	20(14,0%)	1(0,7%)	-	2(1,4%)
T_2	n= 82 (100%)	1(1,2%)	17(20,7%)	52(63,4%)	8(9,8%)	-	4(4,9%)
T_3	n= 11 /100%)	-	-	4(36,4%)	7(63,6%)	-	-
T_4	n= 15 (100%)	-	-	2(13,3%)	1(6,7%)	12(80,0%)	-
Tx	n= 3 (100%)	-	1(33,3%)	1(33,3%)	-	-	1(33,3%)

PRÄOPERATIV		POSTOPERATIV				
		pN_0 n=127	pN_1 n=107	pN_2 n=7	pN_3 n=3	pNx n=32
N_0	n=202	114(56,4%	65(32,2%)	1(0,5%)	-	22(10,9%)
N_1	n= 59	12(20,3%)	37(62,7%)	3(5,1%)	-	7(11,9%)
N_2	n= 11	1(9,1%)	4(36,4%)	3(27,3%)	1(9,1%)	2(18,2%)
N_3	n= 3	-	1(33,3%)	-	2(66,7%	-
Nx	n= 1	-	-	-	-	1(100,0%)

4.2.3. Stadieneinteilung

Ein postoperatives Staging nach dem TNM-System bietet die Grundlage für eine Stadieneinteilung (Stadien I-IV).

Stadium I	T_{1-2}, N_0, M_0
Stadium II	T_{1-2}, N_1, M_0
Stadium IIIa	T_{1-2}, N_{2-3}, M_0
Stadium IIIb	T_{3-4}, N_{0-3}, M_0
Stadium IV	T_{1-4}, N_{0-3}, M_1
Restgruppe	Tis, Tx, Nx, Mx

Vergleich präoperatives und postoperatives Staging

Präoperativ zeigten 170 Patientinnen einen Tumor des Stadiums I, postoperativ jedoch nur noch 113; in Stadium II steigt die Anzahl von 46 auf 82, in Stadium III zeigen sich präoperativ 29 Patientinnen, postoperativ 24; im Stadium IV steigt die Anzahl wieder von 5 auf 7.

Tabelle (16) zeigt, daß bei den 276 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom präoperative und postoperative Tumorklassifikation in 143 Fällen (51,8 %) übereinstimmen.

Im Stadium I finden wir postoperativ hauptsächlich eine Umverteilung nach Stadium II. 51,8 % waren jedoch präoperativ und postoperativ gleich beurteilt worden, also präoperativ richtig eingestuft.

54,3 % stimmen im Stadium II prä- und postoperativ überein. Hier sieht man in den meisten Fällen eine postoperative Einstufung in ein Stadium I.

Die größte Differenz zeigt die Gruppe mit einem Stadium III. Präoperativ wurden die Tumore hier eher höher eingestuft - postoperativ verteilen sie sich überwiegend auf die Tumorstadien I und II. 48,3 % wurden richtig beurteilt.

Die größte Übereinkunft finden wir im Stadium IV. Von 5 Patientinnen, die präoperativ diesem Tumorstadium zugeteilt wurden, finden wir 3 Fälle (60 %) postoperativ wieder im Stadium IV, 2 Fälle mußten einmal wegen T_x, N_x, M_1 und einmal wegen T_{4a-c}, N_x, M_1 in die Restgruppe eingeteilt werden. So kann man für das Stadium IV sagen, daß alle Tumore präoperativ richtig beurteilt wurden.

In eine Restgruppe sind alle diejenigen Tumore eingeteilt,die im TNM-System mit Tis, Tx, Nx, Mx beurteilt werden mußten. (Tab. 16)

Tab.(16): Tumorklassifikation
Vergleich präoperatives und postoperatives Staging

PRÄOPERATIV	POSTOPERATIV Stad. I n = 113	Stad.II n = 82	Stad.III n = 24	Stad.IV n = 7	Restgruppe n = 50
Stad.I n = 170(100 %)	88 (51,8%)	52(30,6%)	6(3,5%)	1(0,6 %)	23(13,5%)
Stad.II n= 46(100 %)	10 (21,7%)	25(54,3%)	4(8,7%)	1(2,2 %)	6(13,1%)
Stad.III n= 29(100 %)	4 (13,8%)	4(13,8%)	14(48,3%)	1(3,5 %)	6(20,6%)
Stad.IV n= 5(100 %)	-	-	-	3(60.0 %)	2(40,0%)
Restgruppe 26(100 %)	11(42,4 %)	1(3,8%)	-	1(3,8 %)	13(50,0%)

4.3. Tumorlokalisation

Tab.(17): Tumorlokalisation

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
oben außen	140(50,7 %)	85(51,8 %)	55(49,1%)
unten außen	33(12,0 %)	19(11,6 %)	14(12,5%)
oben innen	35(12,7 %)	25(15,2 %)	10(8,9%)
unten innen	16(5,8 %)	11(6,7 %)	5(4,5%)
zentral	19(6,9 %)	12(7,3 %)	7(6,3%)
mehrere Quadr.	18(6,5 %)	10(6,1 %)	8(7,1%)
keine Angabe über d.Lokalisation	15(5,4 %)	2(1,2 %)	13(11,6%)

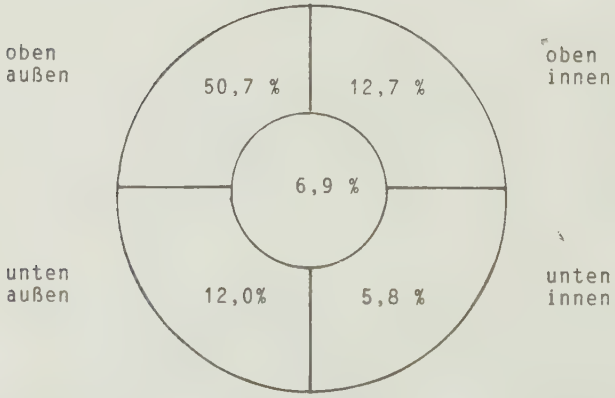
Tab.(18): Betroffene Brust

	Gesamtkollektiv n= 276	Rez.bestimmt n= 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
linke Brust	159(57,6 %)	97(59,1 %)	62(55,4 %)
rechte Brust	112(40,6 %)	66(40,2 %)	46(41,1 %)
beidseits	5(1,8 %)	1(0,6 %)	4(3,6 %)

Die Hälfte (n=140 = 50,7 %) der 276 Mammakarzinome zeigten eine Tumorlokalisation im oberen äußeren Quadranten.
18 % der Tumore (n=51) fanden sich in den inneren Quadranten.
Zentral gelegene und mehrere Quadranten einnehmende Tumore wurden in 6,9 % und 6,5 % der Fälle diagnostiziert.
Bei 15 Patientinnen war bezüglich der Tumorlokalisation keine Angaben zu eruieren.

In 57,6 % (n=159) war die linke Brust, in 46,6 % (n=112) die rechte Brust betroffen. Somit war in unserem Krankengut die linke Seite etwas häufiger befallen als die rechte. Eine Abhängigkeit der Tumorlokalisation von Rezeptorbestimmung oder -status fand sich nicht.

Abb.(4): Tumorlokalisation



mehrere Quadranten befallen: 6,5 %

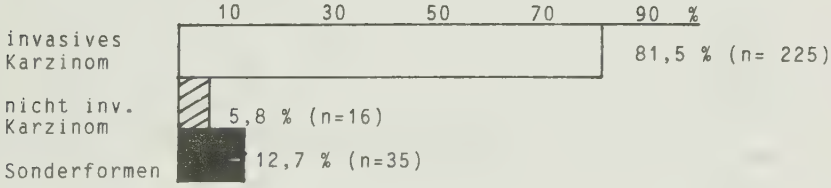
Keine Angabe über d. Lokalisation: 5,4 %

4.4. Histologie

Tab.(19); Übersichtstabelle der Histologie

	Gesamt-Kollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
nicht invasives Karzinom	16(5,8 %)	2(1,2 %)	14(12,5 %)
invasives Karzinom	225(81,5 %)	141(86,0 %)	84(75,0%)
Sonderformen	35(12,7 %)	21(12,8 %)	14(12,5 %)

Abb.(5): Histologie



Ein invasives Karzinom fand sich bei 225 Patientinnen (81,5 %), in 5,8 % (n=16) ergab die Histologie ein nicht invasives (lobuläres oder intraduktales) Karzinom. Karzinom-Sonderformen (M. Paget, Sarkom, medulläres-muzinöses Karzinom usw.) fand man bei 12,7 % (n = 35).

In der Gruppe der nicht invasiven Karzinome wurde nur in 2 Fällen eine Rezeptoranalyse durchgeführt. In beiden Fällen waren weder der Östrogenrezeptor noch der Progesteronrezeptor nachweisbar.

Tab.(20): Spezielle Histologie des Mammakarzinoms

	Gesamtkollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
nicht inv. lobulär	2(0,7 %)	-	2(1,8 ;
nicht.inv. intraduktal	14(5,1 %)	2(1,2 %)	12(10,7 %)
invasiv solid	32(11,6 %)	23(14,0 %)	9(8,0 %)
invasiv szirrhös	72(26,1 %)	54(32,9 %)	18(16,1 %)
invasiv anaplastisch	26(9,5 %)	12(7,4 %)	14(12,5 %)
invasiv lobulär	5(1,8 %)	4(2,4 %)	1(0,9 %)
invasiv o.näh.Angabe	90(32,6 %)	48(29,3 %)	42(37,5 %)
M.Paget	4(1,4 %)	1(0,6 %)	3(2,7 %)
papillär	1(0,4 %)	-	1(0,9 %)
Plattenepithel	-	-	-
medullär	3(1,1 %)	2(1,2 %)	1(0,9 %)
muzinös	8(2,9 %)	5(3,1 %)	3(2,7 %)
adenoid-cystisch	2(0,7 %)	2(1,2 %)	-
inflammatorisch	-	-	-
Sarkom	2(0,7 %)	-	2(1,8 %)
tubulär	15(5,4 %)	11(6,7 %)	4(3,5 %)
	276(100 %)	164(100 %)	112(100 %)

Tabelle (20) zeigt Wachstumsart und Gestaltung der insgesamt 276 primären Mammakarzinome.
Am häufigsten fanden wir ein invasiv szirrhöses (26,1 %) bzw. invasives Karzinom ohne nähere Angabe zur Gestaltung (32,6 %). Ein Plattenepithel- oder inflammatorisches Karzinom war in unserem Krankengut nicht vorhanden.
Es fällt auf, daß nicht invasive intraduktale Karzinome hauptsächlich in der Gruppe der Patientinnen ohne Hormonrezeptoranalyse zu finden sind. Nicht invasive intraduktale Karzinome sind bei uns häufiger (5,1 %) als nicht invasive intralobuläre (0,7 %).

4.5. Beurteilung der Lymphknoten

Tab.(21): Lymphknotenstatus

	Gesamtkollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n =112
Lymphknoten entfernt	247(100,0 %)	152(100,0%)	95(100,0 %)
nicht befallen	148(51,8 %)	75(49,3%)	53(55,8 %)
davon befallen	119(48,2 %)	77(50,7%)	42(44.2 %)

Eine Entfernung axillärer Lymphknoten wurde bei 247 Patientinnen vorgenommen, dabei waren in 148 Fällen (51,8 %) die Lymphknoten tumorfrei, in 119 Fällen (48,2 %) dagegen vom Tumor befallen.

Die Verteilung in den einzelnen Gruppen ist in etwa gleich.

Tab.(22): Anzahl befallener Lymphknoten

	Gesamtkollektiv n = 276	Rez.bestimmt n = 164	Rez.nicht bestimmt n = 112
Befallene Lymphknoten	119 (100,0%)	77(100,0 %)	42(100,0 %)
1 - 3 Lymph.	76 (63,9%)	47(61,0 %)	29(69,0 %)
4 -10 Lymph.	24 (20,2%)	16(20,8 %)	8(19,1 %)
11 -20 Lymph.	6 (5,1%)	6(7,8 %)	-
21 -35 Lymph.	1 (0.8%)	1(1,3 %)	-
ohne Zahlenangabe	12 (10,0 %)	7(9,1 %)	5(11,9 %)

Überwiegend (63,9 %) waren in 1-3 Lymphknoten Tumorzellen nachweisbar. In 20,2 % waren es 4-10 Lymphknoten; 11-20 befallene Lymphknoten konnten wir bei 5,1 %, 21-35 nur noch bei 0,8 % finden.
In 10 % konnte über die Anzahl der tatsächlich betroffenen Lymphkncten keine Angaben gemacht werden, da hier ein verbackenes Lymphknotenpaket vorlag (Tab. 22)

Diese Verteilung findet sich sowohl in der Gruppe mit als auch in der ohne Rezeptorbestimmung. Aus Tab. 22 wird jedoch ersichtlich, daß bei den Patientinnen, bei denen eine große Anzahl von Lymphknoten (11-20, 21-35) befallen war, immer die Hormonrezeptoren bestimmt wurden.

5. BEHANDLUNG UND VERLAUF

5.1. Operationsmethode und postoperativ aufgetretene Komplikationen

Tumorektomie	12	(4,3 %)
einfache Mastektomie	23	(8,3 %)
einfache Mastektomie mit Ausräumung der Axilla	233	(84,5 %)
erweiterte Mastektomie mit Muskelentfernung	8	(2,9 %)
	276	(100,0 %)

Als häufigste Operationsmethode wurde an unserer Klinik die einfache Mastektomie mit Ausräumung der Axilla (n = 233 = 84,5 %) angewandt.

Postoperativ zeigten 22 Patientinnen (8,0 %) Komplikationen, die sich wie folgt aufteilen:

Tumorektomie	1 Patientin mit Lungenembolie
einfache Mastektomie	2 Patientinnen mit Serombildung und Nahtdehiszienz
einfache Mastektomie mit Ausräumung d. Axilla	1 Patientin mit postoperativ fieberhaftem Verlauf infolge Wundinfektion
	3 Patientinnen mit Nachblutungen, wobei 2 Fälle chirurgisch und 1 Fall konservativ behandelt wurden
	15 Patientinnen mit Serombildung und Nahtdehiszienz

Bei der einfachen Mastektomie mit Muskelentfernung zeigten sich postoperativ keine Komplikationen.

5.2. Radiatio

192 (69,6 %) Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt. Eine präoperative Radiatio fand bei diesem Patientengut keine Anwendung.
Bestrahlt wurde zum einen das Brustfeld mit einer mittleren Dosis von 40,9 Gy (Gy = Gray , 1Gy = 100 rd), mit einem Minimum bei 25 Gy, Maximum bei 55 Gy, Standardabweichung 4,2; zum anderen das Halsfeld mit einer mittleren Dosis von 40,2 Gy (min.=25 Gy, Max.=53 Gy, Standardabweichung = 2,0).

Komplikationen zeigten bei der Brustfeldbestrahlung 10 Patientinnen (5,2 %); dabei handelte es sich in 5 Fällen um eine Strahlenpneumonie, dreimal um eine überschießende Strahlenreaktion und je einmal um eine Epithellyse der Axilla und ein Ulcus mit putrider Sekretion.

6 Patientinnen (3,1 %) reagierten auf die Radiatio des Halsfeldes mit einer überschießenden Strahlenreaktion.

5.3. Adjuvante Chemotherapie

Eine systemische Behandlung, die gegen wahrscheinlich vorhandene okkulte Mikrometastasen gerichtet ist , wird als "adjuvante Therapie" bezeichnet.

Eine adjuvante Chemotherapie kam an unserem Hause in der Regel nach dem Schema von Bonnadonna mit 12 Zyklen CMF zur Anwendung.

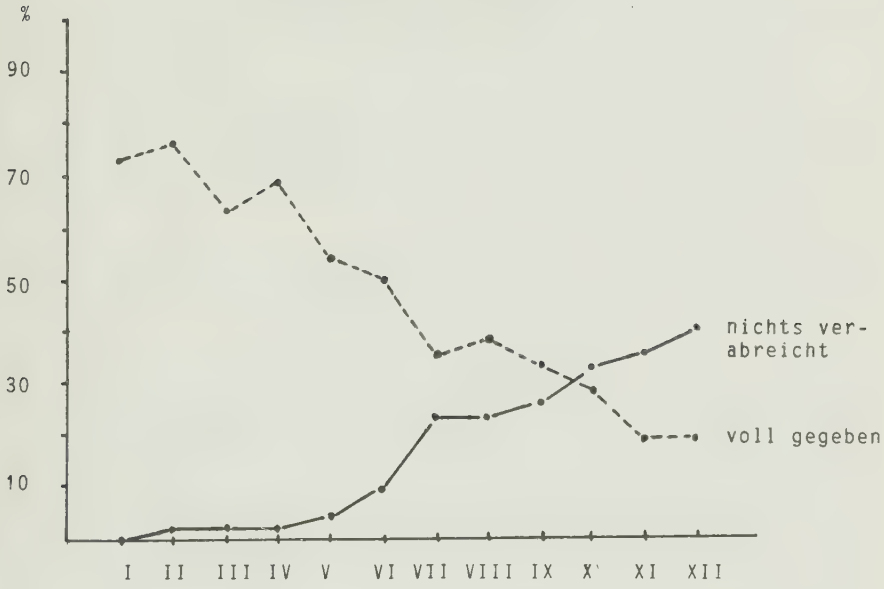
Dabei wird pro monatlichem Zyklus

Cyclophosphamid	Tag 1-4	100 mg/m^2
Methotrexat	Tag 1 und 8	40 mg/m^2
5-Fluorouracil	Tag 1 und 8	600 mg/m^2

verabreicht.

Von 1980 - 1982 wurden 42 Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt; 41 davon mit CMF und 1 Patientin nur mit Cyclophosphamid (10 Zyklen = 10 g).
61,9 % (n= 26) wurden mit einer Gesamtdosis von mehr als 85 %, bezogen auf die Zyklenzahl, behandelt. Bei 5 Patientinnen war die Chemotherapie bei Studienende noch nicht abgeschlossen und bei weiteren 5 Patientinnen (11,9 %) wurde die Chemotherapie nicht im Hause ausgeführt.
14,3 % (n = 6) erhielten nur eine Gesamtdosis/Zyklenzahl die zwischen 32 und 84 % lag.

Abb.(6): Dosis im jeweiligen Zyklus der Chemotherapie nach Bonadonna



Nach dem VI. Zyklus steigt der prozentuale Anteil der Patientinnen, die keine weitere Therapie erhielten, stetig an.
Aus Abbildung 6 ist zu entnehmen, daß z.B. im II.Zyklus 76 % der mit CMF behandelten Patientinnen eine volle Dosis und nur 2 % keine Chemotherapie mehr bekamen.
In Zyklus X jedoch kehrt sich das Verhältnis um; hier erhielten 29 % der Patientinnen eine volle Dosis und bei 33 % der Patientinnen wurden keine Zytostatika mehr verabreicht.
Patientinnen, die zwar eine Chemotherapie erhielten, aber denen keine volle Dosis verabreicht wurde,sind in der Abbildung nicht berücksichtigt.

Bei Leukozytenwerten unter 3000/mm³ am Beginn des neuen Therapiezyklus dürfen keine myelotoxischen Substanzen (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) verwendet werden; d.h. der anstehende Zyklus muß verschoben werden, bis die Blutzellwerte in einen für die Therapie erlaubten Bereich ansteigen.

Eine Leukozytendepression zwischen 2000 und 3000 Leukozyten/mm³ zeigten 3 Patientinnen (7,1 %), unter 2000/Leucos/mm³ nur eine Patientin (2,4 %) (in diesem Fall wurde die Therapie nach 6 Zyklen abgebrochen).
Ein Absinken der Leukozytenwerte auf 3000 - 4000/mm³ finden wir bei 11 Patientinnen (26,2 %).

5.4. Adjuvante Hormontherapie

55 Patientinnen (19,9 %) bekamen eine adjuvante Hormontherapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (Nolvadex^{R}).
Bei 60 % (n = 33) sind die Hormonrezeptoren bestimmt worden.

5.5. Auftreten eines Rezidivs oder einer Metastase

In einem mittleren Beobachtungszeitraum von 17,3 Monaten zeigten 46 Patientinnen (16,7 %) ein lokales Rezidiv bzw. eine Fernmetastasierung.
Dabei fand sich :

- in 9 Fällen ein loko-regionales Rezidiv
- in 12 Fällen ein loko-regionales Rezidiv und Fernmetastasierung
- in 25 Fällen eine Fernmetastasierung.

Tabelle 23 zeigt die genaue Aufteilung.

Am häufigsten finden wir das Auftreten von Knochenmetastasen bei 22 Patientinnen, gefolgt vom lokoregionalen Rezidiv in 21 Fällen. Einen Lymphknotenbefall zeigten 11 Patientinnen, dabei waren bei 7 Patientinnen die regionalen Lymphknoten betroffen. Eine Fernmetastasierung in die Haut finden wir bei 9 Patientinnen, in die Lunge bei 8 Patientinnnen und in die Pleura bei 4 Patientinnen. Die Leber war bei 7 Patientinnen und die kontralaterale Mamma bei 4 Patientinnen Ort der Fernmetastasierung. Eine Beteiligung des ZNS fand sich nur bei einer Patientin.

Tab.(23):Rezidiv/Fernmetastasierung

Rezidiv/Metastase	46 Fälle	n = 276
davon:	relativ	absolut
- Knochen	22 (47,8 %)	7,9 %
- lokales Rezidiv	16 (34,8 %)	5,8 %
- regionale Lymphknoten	7 (15,2 %)	2,5 %
- Lymphknoten	4 (8,7 %)	1,4 %
- Haut	9 (19,5 %)	3,3 %
- Lunge	8 (17,4 %)	2,9 %
- Leber	7 (15,2 %)	2,5 %
- Pleura	4 (8,7 %)	1,4 %
- ZNS	1 (2,2 %)	0,4 %
- viscerale Organe	-	-
- kontralaterale Mamma	4 (8,7 %)	1,4 %
- sonstige (Aszites, Knochenmark, oculäre Metastase)	5 (10,9 %)	1,8 %

(mittlere Beobachtungszeit = 17,3 Monate)

TEIL II

In diesem Teil soll vor allem der Zusammenhang zwischen anamnestischen, diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Kriterien in Korrelation mit dem Östradiol- und Progesteronrezeptorstatus untersucht werden.

1. Rezeptorbestimmung

Bei 164 Patientinnen wurden Hormonrezeptoren im Tumorgewebe mittels eines Radio-Rezeptor-Assays bestimmt (siehe Material und Methodik).
Die Analyse der Bindungszahl und der Assoziationskonstanten erfolgte durch die Scatchard-Methode.

Als Hormonrezeptoren bezeichnet man Bindungsproteine, die mit hoher Affinität ($K_A \geq 10^9$ l/mol) und hoher Spezifität das entsprechende Hormon binden.
In 162 Fällen wurde der Östrogenrezeptor, in 141 Fällen der Progesteronrezeptor analysiert. Beide Rezeptoren konnten bei 139 Patientinnen bestimmt werden.
Wir fanden dabei folgende Rezeptorkonstellation:

Tab. (24): Hormonrezeptorstatus

Hormonrezeptoren im Mammakarzinom n = 139 (100 %)	ER+/PR+ n = 72	ER+/PR- n = 21	ER-/PR+ n = 9	ER-/PR- n = 37
	51,8 %	15,1 %	6,5 %	26,6 %

Für ER+/PR+: $\bar{x}_{ER}$ = 62 fmol/mg Protein
$\bar{x}_{PR}$ = 122 fmol/mg Protein

Für ER+/PR-: $\bar{x}_{ER}$ = 49 fmol/mg Protein

Für ER-/PR+: $\bar{x}_{PR}$ = 54 fmol/mg Protein

ER = Östrogenrezeptor, PR = Progesteronrezeptor
(ER/PR $\geq$ 10 fmol/mg Protein = pos. (+), $<$10 fmol/mg Pt. = neg (-)

Tabelle 24 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten zwischen positiven und negativen Hormonrezeptoren. Am häufigsten fanden wir die Kombination ER+/PR+ in 51,8 % der Fälle, am seltensten die Kombination ER-/PR+ in 6,5 % der Fälle.
Einen positiven Östrogen- und negativen Progesteronrezeptor zeigten 15,1 %, eine rein negative Rezeptorkonstellation 26,6 % der Fälle.
Rein positive zu rein negativer Rezeptorkombination verhält sich bei uns wie 2 : 1.

Tab. (25): Rezeptorgehalt prä- und postmenopausal

	ER	PR
prämenopausal	$\bar{x}$ = 34 fmol/mg Pr.	$\bar{x}$ = 101 fmol/mg Pr.
postmenopausal	$\bar{x}$ = 71 fmol/mg Pr.	$\bar{x}$ = 123 fmol/mg Pr.

Abb. (7) Rezeptorgehalt prä- und postmenopausal

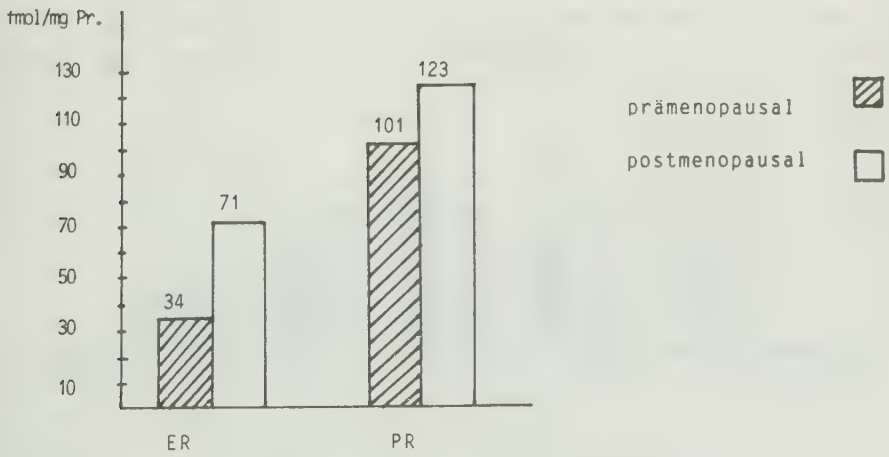
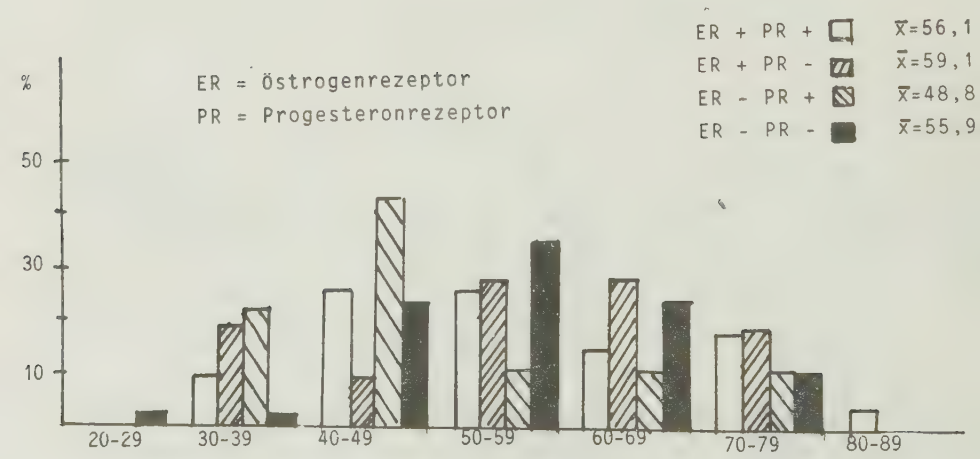


Tabelle (25) zeigt, daß der mittlere Östrogenrezeptorgehalt prämenopausaler Patientinnen 34 fmol/ mg Protein beträgt. Postmenopausale Patientinnen zeigen jedoch einen mittleren Wert von 71 fmol/ mg Protein und somit einen doppelt so hohen Rezeptorgehalt.
Für den Progesteronrezeptor finden wir keinen wesentlichen Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen (101 fmol/ mg Protein prämenopausal; 123 fmol/mg Protein postmenopausal).

2. Altersstruktur in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Abb. (8): Altersstruktur in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus



Tab.(26)Altersverteilung in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus.

	ER +/ PR +		ER +/ PR -		ER-/ PR +		ER -/ PR -	
	n	%	n	%	n	%	n	%
21 - 49	26	36,1	5	23,8	6	66,7	11	29,7
50 - 84	46	63,9	16	76,2	3	33,3	26	70,3
	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0

In der Gruppe der Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren waren 36,1 % jünger und 63,9 % älter als 50 Jahre.
Aus Tabelle 26 ist zu entnehmen, daß wir dieses Verhältnis (1 : 2) auch in den anderen Gruppen finden. Eine Ausnahme jedoch machen Patientinnen mit negativem Östrogen - und positiven Progesteronrezeptor. In dieser Gruppe sind 66,7 % der Patientinnen (2/3) jünger und 33 ,3 % (1/3) älter als 50 Jahre.
Das mittlere Lebensalter bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren beträgt 56,1 Jahre, bei negativer Rezeptorkonstellation 55,9 Jahre; dagegen zeigen Patientinnen mit einer Rezeptorkonstellation ER-/PR+ ein mittleres Lebensalter von 48,8 Jahren.

3. Menopause in Korrelation mit den Hormonrezeptoren

Tab. (27): Menopausenalter

Menopause	n	%	ER+/PR+ n	%	ER+/PR- n	%	ER-/PR+ n	%	ER-/PR- n	%
prämeno-pausal	45	32,4	24	33,3	5	23,8	6	66,7	10	27,0
postmeno-pausal	94	67,6	48	66,7	16	76,2	3	33,3	27	73,0
Gesamtzahl	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0

In Tabelle 27 fällt auf, daß in der Gruppe der Patientinnen mit einem Rezeptorstatus Er -/ PR +, im Gegensatz zu allen anderen Vergleichsgruppen, 2/3 der Patientinnen prämenopausal und nur 1/3 postmenopausal waren.
Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren haben das niedrigste mittlere Menopausenalter von 46,7 Jahren und liegen damit 2 Jahre unterhalb des mittleren Menopausenalters der Patientinnen, deren Tumore keine Hormonrezeptoren aufweisen.
Ein mittleres Eintrittsalter der Menopause mit 50,6 Jahren und damit den höchsten Wert innerhalb der 4 Vergleichsgruppen finden wir bei Patientinnen, deren Tumor eine Rezeptorkonstellation ER- /PR + zeigt.

4. Epithelzellaufbau im gynäkologischen Vorsorgeabstrich

Tab. (28): Epithelzellaufbau im gynäkol.Vorsorgeabstrich

			ER +/ PR +		ER +/ PR -		ER -/ PR +		ER -/ PR -	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
hoch	33	100	17	51,5	3	9,1	1	3,0	12	36,4
mittel	31	100	21	67,7	3	9,7	2	6,5	5	16,1
nieder	16	100	8	50,0	4	25,0	1	6,3	3	18,8

Tabelle 28 zeigt den Epithelzellaufbau im gynäkologischen Vorsorgeabstrich bei Patientinnen, bei denen auch eine Analyse der Hormonrezeptoren gemacht wurde.
Den Epithelzellaufbau teilen die Zytologen in - hoch - mittel - und niedrig auf. Bei 80 Patientinnen fanden wir darüber Angaben.
Einen hohen Aufbau des Epithels zeigten 33 Fälle. Sie fanden sich zu 51,5 % (n=17) bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren, zu 36,4 % (n=12) bei solchen mit negativer Rezeptorkombination.
Noch deutlicher wird die Differenz bei den Fällen mit mittelhoch aufgebautem Epithel. Hier standen sich 67,7 % mit der Rezeptorkonstellation ER +/PR + und 16,1 % mit ER -/ PR - gegenüber.
Auch bei niedrig aufgebautem Epithel finden sich ähnliche Differenzen; 50 % bei positivem Rezeptorgehalt und 18,8 % bei negativem Rezeptorgehalt.

5. Diagnostik: Mammographie und Tastbefund

	ER+/PR+ n = 72		ER+/PR- n = 21		ER-/PR+ n = 9		ER-/PR- n = 37	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mammographie	*						*	
richtig pos. n = 128 (100 %)	64	50,0	20	15,6	9	7,0	35	27,3
falsch neg n = 9 (100 %)	6	66,7	1	11,1	-	-	2	22,2
Tastbefund								
richtig pos. n = 134 (100 %)	68	50,8	20	14,9	9	6,7	37	27,6
falsch neg. n = 3 (100 %)	3	100,0	-	-	-	-	-	-

Tab.(29): Mammographie und Tastbefund

* Chi-2-Test: $p < 0,01$

Insgesamt lagen bei 137 Patientinnen Angaben über das Ergebnis der Mammographie und des Tastbefundes vor. Die Mammographie zeigte in 93,4 % (n = 128) ein richtig positives und in 6,6 % (n = 9) ein falsch negatives Ergebnis.
Beim Tastbefund finden wir in 97,3 % (n = 134) einen richtig positiven und in 2,7 % (n = 3) einen falsch negativen Befund.
Tabelle (29) zeigt auch, daß falsch negative Ergebnisse bei der Mammographie und beim Tastbefund überwiegend bzw. ausschließlich bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren zu finden sind.

6. Operationsart in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Die häufigste Operationsmethode war, wie Tabelle 30 zeigt, die einfache Mastektomie mit Ausräumung der Axilla (90,6 %). Es läßt sich hier keine Beziehung zum Rezeptorstatus finden.
Auffallend ist jedoch, daß eine zusätzliche Entfernung des Musculus pectoralis zur Mastektomie und zur Ausräumung der Axilla in einem höheren Prozentsatz bei Patientinnen mit hormonrezeptornegativen Tumoren zu finden ist. Jedoch muß hier wiederum auf die geringe Fallzahl von n = 5 verwiesen werden.

Tabelle (30): Operationsart in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

			ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
einfache Mastektomie	8	5,7	6	8,3	1	4,8	-	-	1	2,7
einfache Mastektomie + Axilla	116	90,6	65	90,3	19	90,4	9	100,0	33	89,2
einfache Mastektomie + Muskelentf.	5	3,7	1	1,4	1	4,8	-	-	3	8,1
Gesamtzahl	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0

7. Histologische Beurteilung des Tumors und der befallenen Lymphknoten in Verbindung mit den Hormonrezeptoren

7.1. Histologie des Tumors

Tab.(31) Histologie des Tumors

	ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-	
	n	%	n	%	n	%	n	%
nicht invasiv	-	-	-	-	-	-	2	5,4
invasiv	* 57	79,2	19	90,5	9	100	* 32	86,5
Sonderform	• 15	20,8	2	9,5	-	-	• 3	8,1
	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0

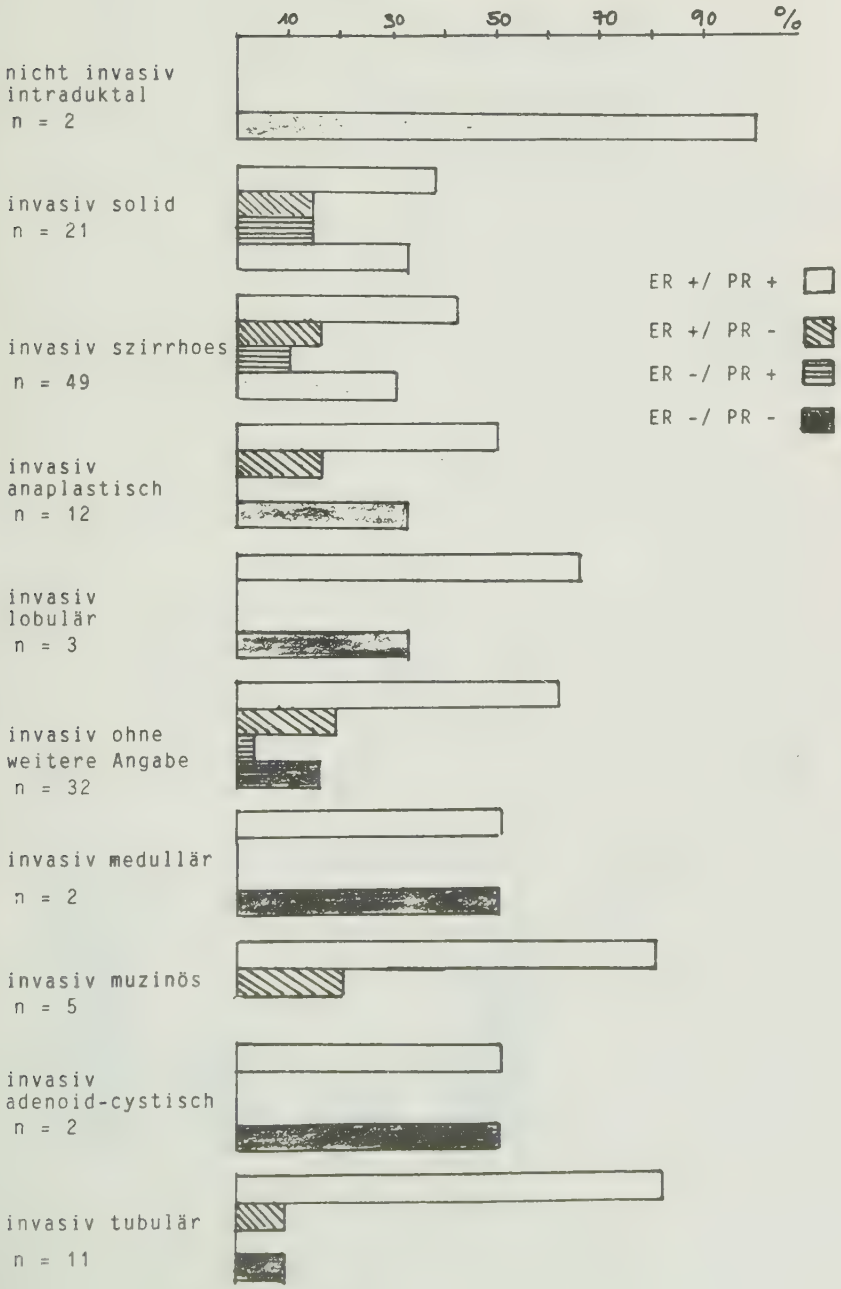
•/* Chi-2 Test: $p < 0,01$

Nicht invasive Karzinome waren einer Rezeptorbestimmung meist nicht zugänglich. Analysiert wurden nur zwei Tumore, bei denen sich jeweils ein rein negativer Rezeptorstatus fand (Er-/PR-).

Karzinom-Sonderformen (M.Paget, Sarkom, medulläres, muzinöses Karzinom usw.) finden wir bei positiven Rezeptoren in 20,8 %, bei negativen Hormonrezeptoren in 8,1 %.($p < 0,01$)

Abbildung 9 zeigt eine genaue Aufteilung der Gestaltungs- und Differenzierungsart der einzelnen Tumore in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus. Auffallend ist, daß muzinöse und tubuläre Karzinome hauptsächlich (80,0 % und 81,5 %) in der ER+/PR+ Gruppe zu finden sind, muzinöse Karzinome nur bei östrogenrezeptorpositiver Konstellation.

Abb.(9) Unterschiedliche histologische Typen des Mammakarzinoms



7.2. Histologische Beurteilung befallener Lymphknoten

Tab.(32): Lymphknotenbefall

	ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lymphkn. nicht befallen	32	48,5	12	60,0	3	33,3	16	44,5
Lymphkn. befallen	34	51,5	8	40,0	6	66,7	20	55,5
Lymphkn. entfernt	66	100	20	100	9	100	36	100
1-3 Lymphknoten bef.	25	73,5	3	37,5	3	50,0	10	50,0
>4 Lymphknoten bef.	9	26,5	5	62,5	3	50,0	10	50,0
befallene Lymphknoten	34	100	8	100	6	100	20	100

Tabelle 32 zeigt, daß bei positiver Rezeptorkonstellation 51,5 % und bei negativer 55,5 % der entfernten Lymphknoten befallen waren.
Bei der Gruppe mit positiven Rezeptoren sind in 73,5 % 1-3 Lymphknoten befallen, bei negativem Rezeptorgehalt in 50,0 %. Mehr als 4 befallene Lymphknoten zeigen in der Gruppe mit positiven Hormonrezeptoren 26,5 %, mit negativen 50,0 %.

Eine Tumorzellabsiedlung ins Lymphknotensystem findet der Histologe in 3 verschiedenen Arten:

1.) als Tumorzellembolie : es zeigen sich frei flottierende Tumorzellen in Gefäßlichtungen

2.) als Mikrometastase: es finden sich Tumorzellverbände, die der Wand des Intermediär-od. Randsinus eines Lymphknotens anhaften und maximal 1 mm Durchmesser haben.

3.) als Makrometastasen: die Tumorzellverbände haben eine Größe von mehr als 1 mm erreicht.

Abb. (10): Tumorabsiedlung ins Lymphknotensystem

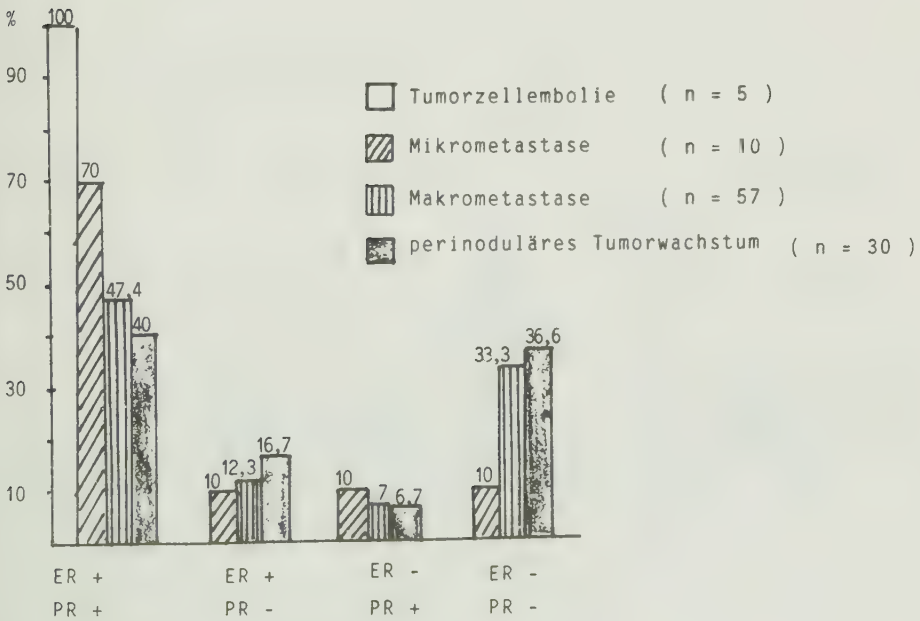


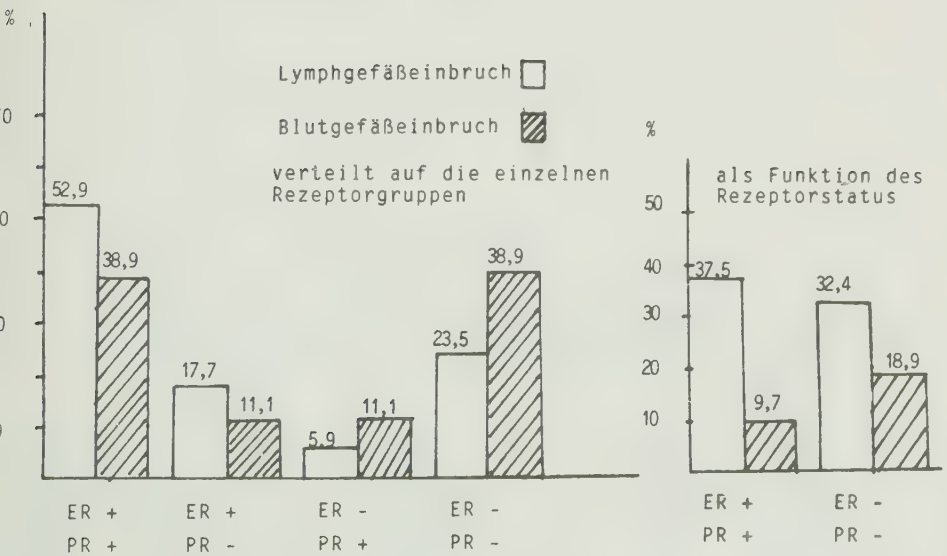
Abbildung 10 zeigt die Tumorabsiedlung ins Lymphknotensystem.
Es fällt auf, daß nur bei positiven Hormonrezeptoren Tumorzellembolien in den Lymphknoten zu finden sind. (n = 5).
Mikrometastasen (n = 10) verteilen sich auf die Gruppen mit positiven Rezeptoren (ER+/PR+) und die mit negativen Rezeptoren (ER-/PR-) wie 70 % zu 10 %.

Ein perinoduläres Tumorwachstum sowie das Vorliegen von Makrometastasen sind als prognostisch ungünstige Faktoren zu werten. Wir fanden in 57 Fällen Makrometastasen, die sich mit 27 auf die rein positive und mit 19 auf die rein negative Rezeptorgruppe verteilen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patientinnen mit einer Rezeptorkombination ER+/PR+ (n = 72) machen solche, bei denen Makrometastasen zu finden sind 37,5 % (n=27) , bei einer Rezeptorkonstellation ER-/PR- (n=37) jedoch 51,4 % (n=19) aus.
Stellt man die gleiche Betrachtung für ein perinoduläres Tumorwachstum an, finden wir bei der Konstellation ER+/PR+ 16,6 % (n=12) , bei ER-/PR- 29,7 % (n=11).

Abbildung 11 zeigt den Tumoreinbruch in das Lymph- und Blutgefäßsystem.
Dabei zeigen einen Einbruch in das Lymphgefäßsystem 51 Fälle, davon 27 (52,9 %) bei positiven und 12 Fälle (23,5 %) bei negativen Rezeptoren; die weiteren 12 Fälle verteilen sich auf die Rezeptorkonstellationen ER+/PR- und ER-/PR+. (Abb. 11 a)
Einen Blutgefäßeinbruch des Tumors und damit der Beginn einer hämatogenen Metastasierung findet sich bei 18 Patientinnen. Die Verteilung auf die einzelnen

Rezeptorgruppen ergibt bei positiven Hormonrezeptoren 7 Fälle (38,9 %) und bei negativen Rezeptoren ebenfalls 7 Fälle (38,9 %) (siehe Abb. 11a). Betrachten wir jedoch die Gesamtzahl der Patientinnen mit einer rein positiven Rezeptorkonstellation (ER+/PR+ n = 72) so ergeben 7 Fälle einen prozentualen Anteil von 9,7 %; bei rein negativer Rezeptorkonstellation (ER-/PR- n = 37) ergeben 7 Fälle einen prozentualen Anteil von 18,9 % . (siehe Abb. 11b)

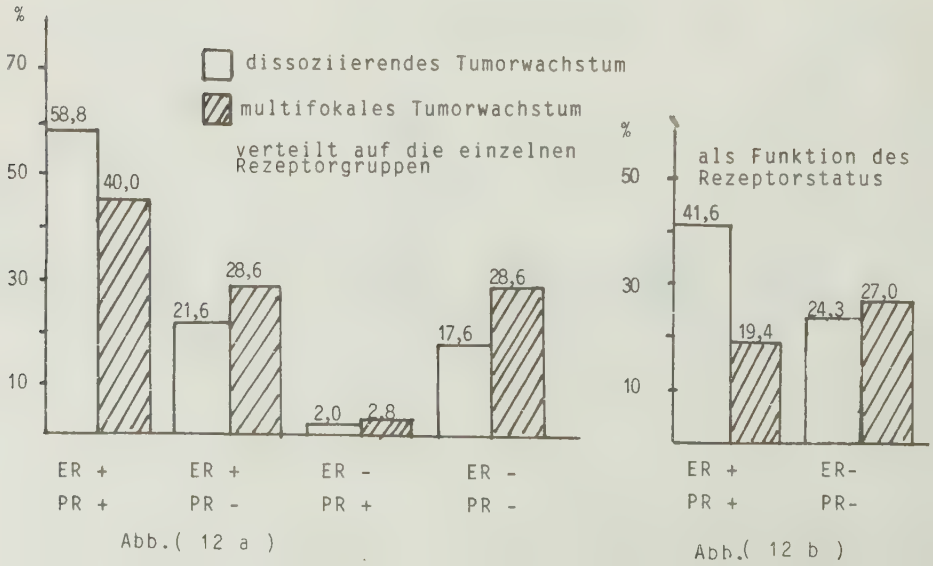
Abb.(11a/b) Tumoreinbruch in Gefäßsysteme



Das Mammakarzinom zeigt häufig ein dissoziierendes und multifokales Tumorwachstum. In unserem Patientengut fanden wir ein dissoziierendes Tumorwachstum bei insgesamt 51 Patientinnen; davon zeigen 30 (58,8 %) einen positiven und 9 (17,6 %) einen negativen Rezeptorstatus.
Ein multifokales Tumorwachstum zeigten 35 Patientinnen; diese verteilen sich mit 14 (40 %) auf die rezeptorpositive und mit 10 (28,6 %) auf die rezeptornegative Gruppe. Die restlichen 11 zeigen eine Rezeptorkonstellation ER+/PR- (n = 10) oder ER-/PR+ (n = 1). (Tab. 12 a)

Tabelle 12b zeigt dissoziierendes und multifokales Tumorwachstum als Funktion des Rezeptorstatus (Gruppen ER+/PR+ und ER-/PR-).
Wir sehen, daß bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle in der jeweiligen Rezeptorgruppe, ein dissoziierendes Tumorwachstum bei positiven Rezeptoren (ER+/PR+) in 41,6 % (30/72), bei negativen Rezeptoren (Er-/PR-) in 24,3 % (9/37) vorliegt.
Ein multifokales Tumorwachstum zeigen hier 19,4%(14/72) in der Gruppe ER+/PR+ und 27,0 % (10/37) in der Gruppe ER-/PR-.

Abb. (12a/b): Tumorwachstum



7.3. Tumorklassifikation nach dem TNM-System

7.3.1. Tumorgröße (pT)

Rezeptornegative Mammakarzinome zeigen in unserem Patientenkollektiv einen größeren Tumordurchmesser als rezeptorpositive Tumore.
57,0 % rezeptorpositiver Mammakarzinome weisen ein Stadium pT_1 (> 2 cm) auf, während bei negativer Rezeptorkonstellation das Stadium pT_1 in 37,9 % vorlag.
Das Tumorstadium pT_2 zeigt jedoch einen höheren Prozentsatz rezeptornegativer Tumore.
(ER-/PR- : ER+/PR+ = 48,6 % : 33,3 %).
Ein Tumorstadium pT_4 finden wir bei einer Patientin; es lag hier ein negativer Rezeptorstatus vor (ER-/PR-).

7.3.2. regionäre Lymphknoten (pN)

Sowohl hormonrezeptorpositive als auch -negative Tumore zeigen eine nahezu gleiche Verteilung in den Stadien pN_0 und pN_1. Untereinander oder an andere Strukturen fixierte Lymphknoten (pN_2) finden wir bei negativer Rezeptorzusammensetzung in 5,4 %, bei positiver in 2,8 %. Einen Befall supra- oder infraclavikulärer Lymphknoten (pN_3) tritt nur einmal, bei negativem Rezeptorstatus, auf.

7.3.3. Fernmetastasen

Insgesamt zeigen nur zwei Patientinnen (1,4%) zum Zeitpunkt der Operation bzw. in einem Zeitraum bis 6 Wochen nach der Operation eine Fernmetastasierung und damit ein Stadium pM_1. In beiden Fällen war der Progesteronrezeptor negativ (in einem Fall ER-/PR-, im anderen Fall ER+/PR-).

Tab.(33) Tumorklassifikation nach dem TNM-System

			ER + / PR +		ER + / PR -		ER - / PR +		ER - / PR -	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pTis	2	1,4	-	-	-	-	-	-	2	5,4
pT_1	68	48,9	41	57,0	9	42,9	4	44,4	14	37,9
pT_2	56	40,3	24	33,3	9	42,9	5	55,6	18	48,6
pT_3	10	7,2	5	6,9	3	14,2	-	-	2	5,4
pT_4	1	0,8	-	-	-	-	-	-	1	2,7
pTx	2	1,4	2	2,8	-	-	-	-	-	-
	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0
pN_0	63	45,3	32	44,4	12	57,1	3	33,3	16	43,2
pN_1	61	43,9	32	44,4	7	33,3	5	55,6	17	45,9
pN_2	6	4,3	2	2,8	1	4,8	1	11,1	2	5,4
pN_3	1	0,7	-	-	-	-	-	-	1	2,7
pNx	8	5,8	6	8,3	1	4,8	-	-	1	2,7
	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0
pM_0	137	98,6	72	100,0	20	95,2	9	100,0	36	97,3
pM_1	2	1,4	-	-	1	4,8	-	-	1	2,7
	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0

8. Postoperativer Behandlungsverlauf

Tab. (34): Adjuvante Radiatio - Chemotherapie - Hormontherapie

	Gesamtzahl		ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0
adjuvante Radiatio	116	83,5	59	81,9	17	81,0	7	77,8	33	89,2
adjuvante Chemoth.	26	18,7	17	23,6	2	9,5	2	22,2	5	13,5
adjuvante Hormonth.	26	18,7	13	18,1	4	19,0	1	11,1	8	21,6

8.1. Adjuvante Radiatio

Von den 139 in Teil II betrachteten Patientinnnen wurden 83,5 % (n = 116) postoperativ bestrahlt.
(Teil I: Gesamtkollektiv :69,6 %)
Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus (ER+/PR+) wurden in 81,9 % (n = 59), mit negativen Hormonrezeptoren in 89,2 % (n = 33) einer postoperativen Radiatio zugeführt.

8.2. Adjuvante Chemotherapie

Insgesamt wurden 26 Patientinnen = 18,7 % mit einer adjuvanten Chemotherapie nach Bonadonna behandelt.
(Gesamtkollektiv: 42 Patientinnen mit adjuvanter Chemotherapie = 15,2 %).
In der Gruppe der Patientinnen mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor waren es 23,6 % (n = 17), in der Gruppe mit negativem Rezeptorgehalt 13,5 % (n = 5).

8.3. Adjuvante Hormontherapie mit Tamoxifen

Im Anschluß an die Operation wurden 26 Patientinnen mit Tamoxifen (Nolvadex^{R}) behandelt.
(Teil I: Gesamtkollektiv: 55 Patientinnen = 19,9 %)
In der Patientengruppe mit der Rezeptorzusammensetzung ER+/PR+ fanden wir 18,1 % (n = 13), bei der Konstellation ER-/PR- 21,6 % (n = 8), die eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen bekamen.

9. Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Fernmetastase

Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 17,3 Monaten fanden wir in der Untergruppe der Patientinnen mit Rezeptoranalyse (n = 139) in 21 Fällen (15,1 %) ein Rezidiv bzw. eine Fernmetastasierung.
(Im Gesamtkollektiv waren es 46 von 276 Patientinnen = 16,7 %).

Tab. (35): Rezidiv/Metastase

	Gesamtzahl		ER+/PR+		ER+/PR-		ER-/PR+		ER-/PR-	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	139	100,0	72	100,0	21	100,0	9	100,0	37	100,0
Rezidiv/ Metastase	21	15,1	9	12,5	3	14,3	1	11,1	8	21,6
loko-reg. Rezidiv	9	6,5	5	6,9	-		1	11,1	3	8,1
Fernmetas.	17	12,2	7	9,7	3	14,3	-		7	19,9

Patientinnen mit positivem Rezeptorstatus zeigten in 12,5 % (n = 9), solche mit negativen Hormonrezeptoren in 21,6 % (n = 8) ein Rezidiv/Metastase. Bei 9 Patientinnen fand sich ein loko-regionales Rezidiv, 17 Patientinnen zeigten eine Fernmetastasierung. Eine Fernmetastasierung lag bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren in 9,7 %,bei solchen mit negativen Hormonrezeptoren in 18,9 % vor. (Tab. 33)

Tab. (36): Rezidiv/Metastase in Abhängigkeit vom Rezeptorverhalten

	ER+/PR+	ER+/PR-	ER-/PR+	ER-/PR-
	n	n	n	n
lokales Rezidiv	5	-	1	3
Knochen	5	2	-	4
Lunge	-	-	-	3
Pleura	-	1	-	2
Haut	-	1	-	1
Leber	1	-	-	1
sonstige	-	2	-	-
kontralaterale Mamma	1	-	-	-
Lymphknoten	-	-	-	1
ZNS	-	-	-	1
Gesamt	12	6	1	16

Tabelle (36) zeigt die Verteilung der Metastasierung auf die einzelnen Organsysteme.
Am häufigsten finden wir Knochenmetastasen (n = 11), wobei in 5 Fällen ein positiver und in 4 ein negativer

Hormonrezeptorgehalt vorlag. Neun Patientinnen zeigten ein loko-regionales Rezidiv. Fünf dieser 9 Patientinnen wiesen positive Hormonrezeptoren auf.
Die kontralaterale Mamma war in einem Fall betroffen; hier lag ein positiver Rezeptorgehalt vor. Lymphknoten und ZNS waren ebenfalls jeweils nur einmal befallen; die Hormonrezeptoren waren dabei in beiden Fällen negativ. Lunge-und Pleurabefall fanden wir bei 3 Patientinnen, wobei der Progesteronrezeptor immer negativ war.
Haut-und Lebermetastasen zeigten jeweils 2 Patientinnen.

Abb.(13): kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus
(nach Cutler-Ederer)

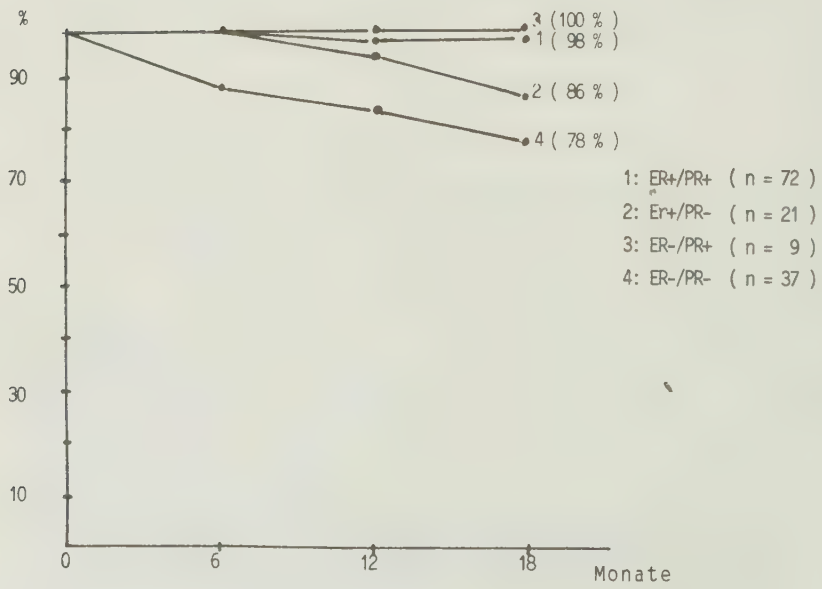


Abbildung 13 zeigt die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus. Für die Gruppen ER+/PR+ und ER-/PR+ ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede.
Die Überlebenswahrscheinlichkeit bei negativem Rezeptorstatus liegt nach 18 Monaten bei 78 %, während sie bei den übrigen Gruppen zwischen 86 und 100 % liegt.

Abb.(14): kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten einer Metastase
(nach Cutler-Ederer)

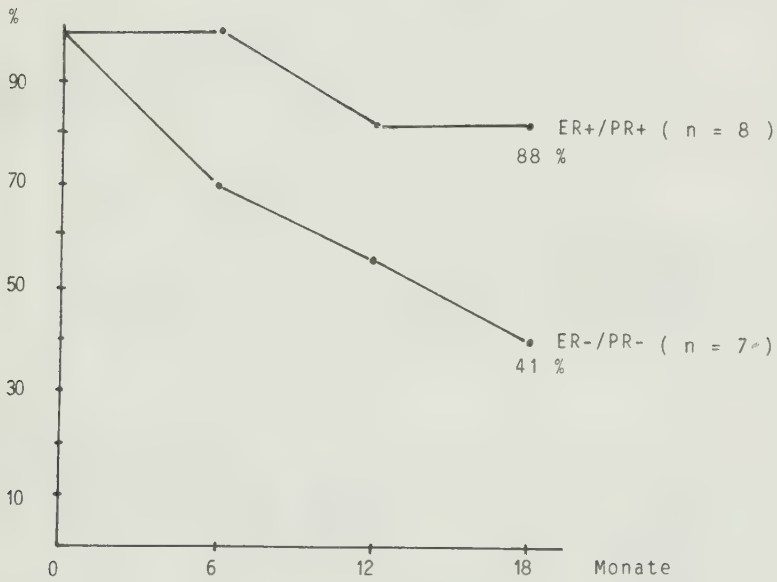


Abbildung 14 stellt die Überlebenswahrscheinlichkeit (nach Cutler-Ederer) nach dem Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Fernmetastase in Abhängigkeit vom Rezeptorverhalten dar.
Es fällt auf, daß in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 18 Monaten die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Auftreten einer Metastasierung bei positiven Hormonrezeptoren deutlich höher liegt als bei negativen Rezeptoren. (88 % versus 41 %)

Abb.(15): kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall und Hormonrezeptorstatus
(nach Cutler-Ederer)

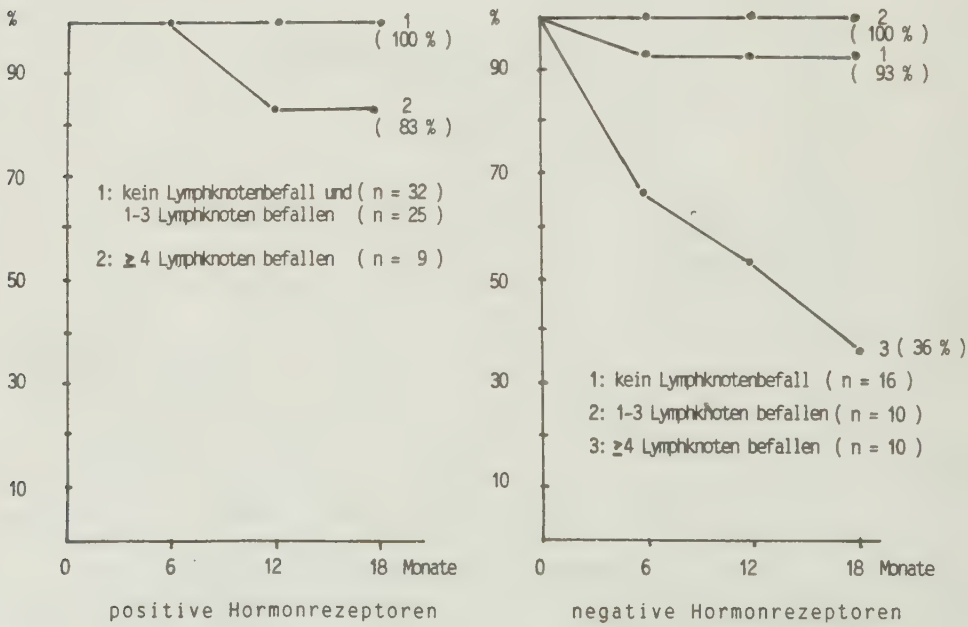


Abbildung 15 zeigt die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall und Hormonrezeptorstatus. In der Gruppe mit positiven Östrogen- und Progesteronrezeptoren finden wir keinen wesentlichen Unterschied hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten. Sowohl bei freien Lymphknoten als auch beim Befall von 1-3 Lymphknoten liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 100 % (nach 18 Monaten); sind 4 und mehr Lymphknoten befallen, zeigt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 83 % (mittlere Beobachtungszeit: 18 Monate).
Anders jedoch in der rezeptornegativen Gruppe: sind die Lymphknoten nicht befallen, zeigt sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Zeitraum von 18 Monaten von 93 %. Beim Befall von 1-3 Lymphknoten von 100 %. Waren jedoch 4 und mehr Lymphknoten infiltriert, zeigt sich nach 6 Monaten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 66 % und nach 18 Monaten von 36 %.

Abb. (16): Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit von Rezeptorstatus und Lymphknotenbefall

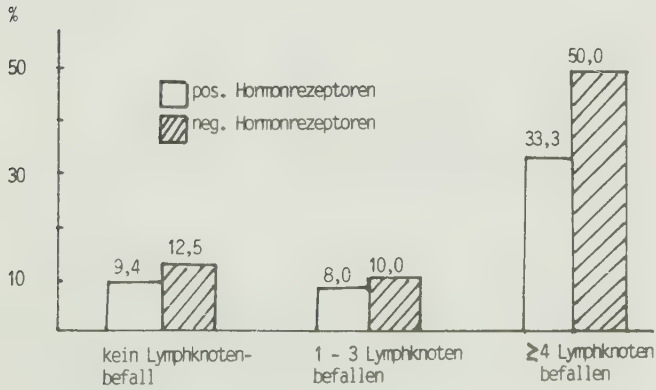


Abbildung 16 zeigt das Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit von Rezeptorstatus und Lymphknotenbefall. In der Gruppe der Patientinnen mit freien Lymphknoten und einem Befall von 1-3 Lymphknoten finden wir keinen wesentlichen Unterschied.

Die rezeptorpositive Gruppe mit einem Lymphknotenbefall von 4 und mehr Lymphknoten zeigt in 33,3 %, die rezeptornegative Gruppe in 50 % ein Rezidiv (innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 17,3 Monaten).

Abb. (17): kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei Tumoren des Stadiums pT_{1-3} in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall (nach Cutler-Ederer)

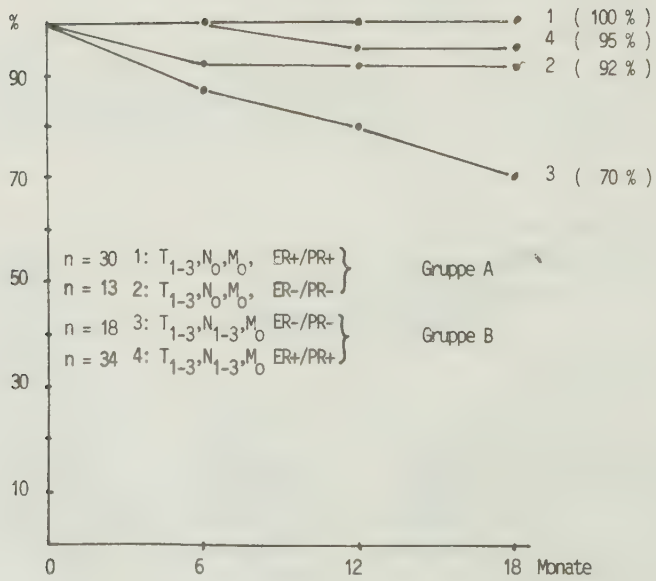


Abbildung 17 zeigt die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit bei Tumoren des Stadiums pT_{1-3} in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall und Rezeptorverhalten. Innnerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 18 Monaten kann in der Gruppe A (T_{1-3}, N_0, M_0) kein wesentlicher Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit festgestellt werden.
Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gruppe B (T_{1-3}, N_{1-3}, M_0) zeigt bei rezeptorpositivem Status keinen Unterschied zur Gruppe A; jedoch liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei negativem Rezeptorverhalten mit 70 % (nach einem Zeitraum von 18 Monaten) unterhalb der der anderen Gruppen.

9.3. Lebensstatus am Ende der Studie

Die Anzahl der an einem primären Mammakarzinom verstorbenen Patientinnen liegt in der Gruppe mit negativem Östrogen- und Progesteronrezeptor bei 16,2 %, in der mit positiven Hormonrezeptoren bei 2,8 %.
Insgesamt sind in unserem relativ kurzen Beobachtungszeitraum (mittlere Beobachtungszeit = 17,3 Monate) 7,2 % (n = 10) derjenigen Patientinnen verstorben, bei denen eine Rezeptoranalyse vorlag.
(Im Gesamtkollektiv n = 276 waren es am Ende der Studie 25 Patientinnen = 9,1 %).

D. DISKUSSION

Diese Arbeit soll vor allem zwei Fragestellungen beantworten:

1.) Inwieweit unterscheiden sich die Kollektive mit und ohne Rezeptorbestimmung ?

2.) Welche Erfahrungen konnten wir in den ersten drei Jahren mit der Hormonrezeptoranalyse machen ?

Bezüglich der ersten Fragestellung können wir zeigen, daß sich die beiden Kollektive in vier Punkten unterscheiden:

1.) Diagnostik

In der Gruppe mit Rezeptorbestimmung war der Tastbefund signifikant häufiger karzinomverdächtig als in der Vergleichsgruppe ohne Hormonrezeptoranalyse (89 % versus 59,8 %, $p < 0,01$).
Die gleiche Feststellung können wir auch für einen verdächtigen Mammographiebefund zeigen: auch hier war im Gegensatz zur Gruppe ohne Rezeptoranalyse in der Gruppe der Patientinnen mit Rezeptorbestimmung signifikant häufiger ein positiver (karzinomverdächtiger) Befund erhoben worden (66,1 % versus 82,9 % , $p < 0.01$).

2.) Tumormetrie

Die beiden Patientenkollektive unterscheiden sich hier in zwei Bereichen:
a.) "Eine Messung des Tumors ist nicht möglich": Dies war in der Gruppe in der keine Hormonrezeptoren bestimmt wurden signifikant häufiger der Fall (19,6 %). In der Vergleichsgruppe

(mit Rezeptoranalyse) war in 2,5 % eine Tumormetrie nicht möglich ($p < 0,01$).

b.) Desweiteren konnten wir feststellen, daß bei einer Tumorgröße von 21-50 mm signifikant häufiger Hormonrezeptoren bestimmt wurden (40,2 % versus 17,9 %, $p < 0.01$).

3.) Histologie

Nicht invasive Karzinome finden wir vor allem (in 14 von 16 Fällen) bei Patientinnen, in deren Tumorgewebe die Steroidhormonrezeptoren nicht bestimmt wurden.
Erklären ließe sich dies dadurch, daß zur Rezeptoranalyse mindestens 500 mg Tumorgewebe notwendig ist und so vor allem bei einem kleinen Tumor nicht genügend Gewebe zur Rezeptoranalyse zur Verfügung gestellt werden kann.
Was unser Krankengut betrifft, muß darauf hingewiesen werden, daß insgesamt nur 16 Fälle mit einem nicht invasiven Karzinom vorlagen und somit, wegen der geringen Fallzahl, ein statistisch signifikanter Unterschied nicht gezeigt werden kann.
Diese 16 Fälle lassen sich wie folgt aufteilen:

- Es lagen nur 2 Fälle mit nicht invasivem intralobulären Wachstum vor, wobei in keinem der beiden Fälle Hormonrezeptoren bestimmt wurden.
- bei nicht invasivem intraduktalen Wachstum wurde dagegen in 2 von 14 Fällen Östrogen- und Progesteronrezeptoren bestimmt.

4.) Lymphknotenstatus

Der Anteil nodal-positiver Fälle ist in beiden Gruppen in etwa gleich groß.
Einen Unterschied finden wir jedoch bei der Betrachtung der Anzahl der befallenen Lymphknoten. Mehr als 11 vom Tumor infiltrierte Lymphknoten - und damit, nach der Meinung vieler Autoren (32,82,84,86),eine schlechtere Prognose, zeigt nur die Gruppe mit Hormonrezeptoranalyse.

Im Schriftum konnte kein ähnlicher Vergleich zwischen den Kollektiven mit und ohne Rezeptoranalyse gefunden werden.

Desweiteren wurden im Teil I auch epidemiologische, diagnostische, prognostische Kriterien, Risikofaktoren, Symptomatik, Lymphknotenstatus, Histologie und Behandlung des primären Mammakarzinoms untersucht.

Altersverteilung

Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen betrug 57,1 Jahre, wobei der Altersgipfel zwischen 40 und 70 Jahren lag. Zwei Drittel unserer Patientinnen waren älter als 50 Jahre. Auch HENDERSON (49) konnte einen Altersgipfel zwischen 40 und 70 Jahren zeigen,während bei den übrigen Autoren (38,64,66,67,82,101) der Altersgipfel zwischen 50 und 70 Jahren lag. Das Durchschnittsalter lag bei allen Autoren (38,49,64,66,67,82,101) zwischen 54 und 58,2 Jahren.

Risikofaktoren

Anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind laut Literatur (28, 49.59.67,69,82,113)

- frühe Menarche
- spätes Menopausenalter
- Nullipara oder erste Geburt nach dem 35. Lebensjahr
- familiäre Belastung
- ein Karzinom der anderen Brust, frühere maligne Erkrankungen
- fibrös-cystische Mastopathie (18,62,113)

In unserem Patientengut trat die Menarche im Durchschnitt in einem Alter von 13,7 Jahren ein; das mittlere Menopausenalter lag bei unseren Patientinnen bei 48,6 Jahren, was einige Autoren (67,69) nicht als ein erhöhtes Risiko bezeichnen.

Ein über die Erwartung hinausgehendes Entartungsrisiko findet sich bei Frauen, in deren engeren Familienkreis (Mutter/Schwester) ein Mammakarzinom auftrat.
WANDER (113) konnte in 12 % seiner Fälle ein familiäres Mammakarzinom finden.
Wir fanden in 8,3 % unserer Patientinnen eine familiäre Belastung, wobei vor allem die Mutter der Patientin (in 10 von 23 Fällen = 43,5 %) und die Schwester der Patientin (in 6 von 23 Fällen = 26,1 %)erkrankt waren.
Nach WAGNER (111) und MEURET (82) ergibt sich für die familiäre Belastung durch die Mutter oder Schwester ein 2-3 fach höheres relatives Risiko an Brustkrebs zu erkranken. WANDER (113) gibt im Falle der Mutter sogar ein 9-fach höheres

Risiko an.
Untersuchungen von ANDERSON (2) zeigten, daß bei 30 % der Töchter von an Mammakarzinom erkrankter Frauen ebenfalls eine maligne Brusterkrankung auftrat, für die Schwester war dies in ca. 11 % der Fälle zu beobachten.

Nach Ansicht einiger Autoren (2,49,59,69,103,104,113) gilt auch eine frühere maligne Erkrankung, vor allem ein Endometrium-,Ovarial- und Kolonkarzinom als prädisponierender Faktor im Hinblick auf ein Mammakarzinom.
Bei unseren Patientinnen lag in 8/28 Fällen ein Endometriumkarzinom (nach MEURET (82) ein 1-2-fach höheres relatives Risiko) in 7/28 Fällen eine Brustkrebserkrankung der anderen Brust (nach MEURET (82) ergibt sich hierfür ein 4-7-fach höheres Risiko) vor. Ein Ovarialkarzinom fand sich nur in zwei Fällen (nach MEURET (82) ein 2-fach höheres Risiko); ein Kolonkarzinom in der Anamnese konnte bei unseren Patientinnen nicht ermittelt werden.
Einige Studien (18,62,82,113) weisen auch auf einen Zusammenhang zwischen benigner fibröscystischer Mastopathie und einem erhöhten Brustkrebsrisiko hin.
Wir konnten bei 32 Patientinnen (11,6 %) eine benigne Veränderung der Brust (Mastopathie) in der Anamnese eruieren.

Symptomatik

Führendes Symptom war mit 80,8 % ein tastbarer Knoten in der Brust (davon in 98,7 % ein derber Knoten).

Schmerzen wurden in 20,7 % und sichtbare Veränderungen,- wie Einziehung der Haut oder der Mamille, Rötung, ekzematöse Veränderungen der Mamille - in 23,2 % angegeben. Eine Sekretion aus der Mamille zeigten 6,1 % der Patientinnen.
Auch andere Autoren (39,45,82,113) konnten in einem ähnlichen Prozentsatz die oben genannten Symptome finden.

Diagnostik

Das Mammakarzinom wird im wesentlichen diagnostiziert:

- 1.) durch Inspektion und Palpation
- 2.) durch Mammographie
- 3.) durch Punktionszytologie
- 4.) in jüngster Zeit auch durch Ultraschalluntersuchung der Brust.

Jede Untersuchungsmethode für sich erbrachte in unserem Kollektiv in 87,5 % - 91,6 % ein richtig positives Ergebnis.
Erhöht werden kann die Treffsicherheit, wie auch FRISCHBIER und LOHBECK (39) empfehlen, durch die kombinierte Anwendung der einzelnen Verfahren.
Vor allem in der Diagnostik kleiner Tumore, die oft noch nicht getastet werden können, bzw. sich nur durch das Vorliegen von Mikrokalk zu erkennen geben, übertrifft die Mammographie die diagnostische Zuverlässigkeit aller anderer Verfahren (39,65).

Die Treffsicherheit der Mammographie wird von den meisten Autoren (39,65,82) mit 91 % - 95 % angegeben; wir konnten ein richtig positives Ergebnis in 91,6 % der Fälle zeigen.

Tastbefund und Mammographie sind heute die gängigsten Untersuchungsverfahren, wobei die Treffsicherheit des Tastbefundes mit 88,6 % etwas unter der der Mammographie mit 91,6 % lag. Zu begründen ist dieses Ergebnis wohl, wie bereits erwähnt, durch die frühe Aufdeckung kleiner Tumore durch die Mammographie. Auch FISHER (35) betonte, daß die Zuverlässigkeit der klinischen Untersuchung von der Tumorgröße abhängig sei.

Nach REES (90) hat die Tumorgröße auch für die Punktionszytologie eine wichtige Bedeutung. Je kleiner der angezielte Gewebsprozeß ist, umso größer die Wahrscheinlichleit einer Falschpunktion und damit, im Falle eines Karzinoms, eines falsch negativen Ergebnisses. Hier ist desweiteren die Histologie des Tumors von Wichtigkeit, da ein szirrhöses Karzinom bei der Punktion manchesmal wenig, ein medulläres Karzinom jedoch viel Material hervorbringt. Ein falsch negatives Ergebnis fanden wir für die Punktionszytologie in 10,2 %. Wie REES (90) in seinem Artikel über die Zytodiagnstik der weiblichen Brustdrüse schreibt, fand die Arbeitsgruppe um Zajicek in 9,9 % ein falsch negatives Ergebnis und damit einen, unseren Ergebnissen ähnlichen Wert.

Die Ultraschalluntersuchung brachte mit einer Treffsicherheit von 87,5 % das schlechteste Ergebnis, wobei betont werden muß, daß insgesamt nur in 24 Fällen Untersuchungsergebnisse vorlagen.
WANDER und NAGEL (113) betonen ebenfalls, daß die Mammasonographie zwar eine wertvolle komplementäre Untersuchungsmodalität neben der Mammographie darstellt, sich jedoch nicht als Screening-Methode eignet.

Tumorlokalisation

Für unser Patientengut fanden wir etwas häufiger (57,5 %) einen Befall der linken Brust. Das häufigere Auftreten des Mammakarzinoms in der linken Brust konnten auch BUSK (16) und andere Autoren (26,35,45) bestätigen.
Die rechte Brust war in 40,6 % betroffen, einen beiderseitigen Befall fanden wir in 1,8 % der Fälle. Bei DONEGAN (26) und HAAGENSEN (45) war ein beidseitiges Mammakarzinom in 1,0 % und 1,2 % anzutreffen.
Die Analyse der Lokalisation des Primärtumors nach vier Quadranten entspricht den Angaben der Literatur (26,35,38,45,82,92).
Bevorzugter Sitz war mit 50,7 % der obere äußere Quadrant, wobei HAAGENSEN (45) glaubt, daß diese Tatsache dadurch zu begründen sei, daß der obere äußere Quadrant mehr Drüsengewebe enthält als die anderen.
Am seltensten war bei unseren Patientinnen der untere innere Quadrant (5,8 %) betroffen - auch diese Feststellung wird in der Literatur bestätigt (26,35,38,45,82,92).

Histologie

Wie BARTH (6) beschreibt, ist die Einteilung in drei Hauptgruppen sinnvoll:

1.) nicht infiltrierend wachsendes Karzinom
2.) infiltrierend wachsendes Karzinom
3.) Karzinom mit besonderer histologischer Differenzierung (papillär, kribriform, muzinös, lobulär, M. Paget adenoid-cystisch)

Auch wir haben diese Aufteilung getroffen und

- in 81,5 % ein invasives Karzinom
- in 5,8 % ein nicht invasives Karzinom und
- in 12,7 % ein Karzinom mit besonderer Differenzierung bzw. ein Sarkom gefunden.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen des Schriftums (4,6,35,40,83,92), wobei ein invasives Karzinom in 73 % bis 89 %, ein nicht invasives Karzinom in 4 % bis 15 %,gefunden wird. BÄSSLER (4) gibt für die Karzinom-Sonderformen einen Prozentsatz von 5 % an, während wir diese histologische Form des Tumors in 12,7 % und damit doppelt so häufig finden konnten.
Ein Vergleich der speziellen histologischen Tumorformen mit den Ergebnissen anderer Autoren ist, wie BÄSSLER (4) betont,schwierig, da für die Tumordifferenzierung unterschiedliche Maßstäbe zugrunde liegen.
Die häufigste histologische Form war bei unseren Untersuchungen ein invasives Karzinom ohne nähere histologische Angaben (32,6 %) gefolgt und damit übereinstimmend mit den Angaben der anderen Autoren, (4,6,40,83,92) vom invasiven szirrhösen Karzinom, das in der Literatur ein Drittel der Fälle ausmacht; bei uns trat es in 26,1 % auf.
Ein Paget-Karzinom kommt nach den Angaben der Literatur (4,6,40, 92) in 2 % - 4 % der Fälle vor; wir konnten diese Form des Tumorwachstums nur bei 1,4 % unserer Patientinnen finden.

Die übrigen speziellen histologischen Formen werden in 0,3 % - 7 % diagnostiziert, was auch unseren Ergebnissen entspricht.
Das tubuläre Karzinom stellt nach BECHER (7) eine histologisch abgegrenzte Form des Mamma-

karzinoms dar, das durch seltenere Lymphknotenmetastasen und bessere Überlebensraten der Patientinnen charakterisiert ist. BECHER (7) konnte ein tubuläres Karzinom bei 10,3 % seiner Patientinnen finden; in unserem Patientengut trat es in 5,4 % der Fälle auf.
Nach BARTH (6) wird ein invasiv lobuläres Karzinom in 0,6 % bis 10,2 %, bei uns in 1,8 % der Fälle gefunden. BÄSSLER und Mitarbeiter (4) geben für diese Karzinomform einen Prozentsatz von 3,5 % an.

Lymphknotenstatus

Bei 89,5 % unserer Patientinnen wurden Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. 48,2 % der entfernten Lymphknoten waren von Tumorzellen infiltriert, wobei in 63,9 % ein bis drei Lymphknoten betroffen waren.
Lymphknotenmetastasen konnten andere Autoren (37,92,109) in 41 % bis 64 % finden, wobei in 46 % bis 57 % ein bis drei Lymphknoten befallen waren, so daß wir mit 63,9 % einen höheren prozentualen Anteil zeigen können.
Nach FISHER (37) wird die Überlebenszeit eher von der Anzahl der befallenen Lymphknoten als vom Ausmaß der Lymphknoteninfiltration beeinflußt.
Für unser Patientengut können wir zeigen, daß in 51,8 % keine Lymphknotenmetastasierung vorlag und von 48,2 % nodal positiver Fälle in 63,9 % ein bis drei Lymphknoten, in 26,1 % mehr als drei Lymphknoten infiltriert waren. In 10,0 % konnte die Anzahl der befallenen Lymphknoten nicht angegeben werden, da die Lymphknoten untereinander verbacken waren.

Nach FISHER (37) haben Patientinnen, bei denen nur ein bis drei Lymphknoten turmorinfiltriert sind eine nahezu gleich gute Prognose wie die nodal-negativen Fälle, was für 63,9 % unserer Patientinnen mit einem Stadium pN_1 zutrifft.

Behandlung und Verlauf

Die chirurgische Behandlung des Mammakarzinoms hat im Laufe der Jahre einen Wechsel mitgemacht.
Die früher nach Rotter und Halsted vorgenommene radikale Mastektomie hat heute eingeschränkten Maßnahmen bis hin zur brusterhaltenden Operation den Platz freigemacht.
An der I. Universitäts-Frauenklinik war mit 84,5 % die einfache Mastektomie mit Ausräumung der axillären Lymphknoten das häufigste Operationsverfahren. Die Tumorektomie als eingeschränkte Operationsmethode wurde nur bei 4,3 % der Patientinnen angewandt.
Die Strahlentherapie gehört seit ca. 80 Jahren neben der Operation zu der am häufigsten ausgeübten Therapieform des Mammakarzinoms, sie ist jedoch zu einem umstrittenen Punkt geworden.
"Die Indikationsbreite der postoperativen Radiotherapie wird vor allem durch die Erkenntnis eingeschränkt, daß bei 70 % der Fälle bereits zum Zeitpunkt der Diagnose okkulte Fernmetastasen vorliegen, deren Wachstum durch die Radiotherapie nicht gehemmt wird."(zitiert nach MEURET (82)).
So betont auch WANDER (113), daß bis heute der statistisch gesicherte Nachweis fehlt, der zeigt, daß die postoperative adjuvante Strahlentherapie zu einer Verbesserung der Heilungschance und zur Überlebensverlängerung führt.
Andere Autoren (8, 98) sehen jedoch vor allem

in der Verringerung des Lokalrezidivs einen sinnvollen Wert der Radiotherapie.
Für unser Kollektiv können wir zeigen, daß eine postoperative Radiotherapie in 69,6 % der Fälle vorgenommen wurde; wobei das Brustfeld mit einer mittleren Strahlendosis von 41 Gray und das Halsfeld mit einer mittleren Dosis von 40 Gray bestrahlt wurde.
Der Sinn der adjuvanten Chemotherapie liegt nach vielen Autoren (11,12,13,17,72,97,99) vor allem in der Verbesserung der Rezidiv- und Überlebensrate bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten.
MAASS (72) unterstreicht den Sinn der adjuvanten Chemotherapie dadurch, daß das Mammakarzinom nur zu einer bestimmten Phase eine lokale Erkrankung ist und daß,je nach Ausmaß des Lymphknotenbefalls im regionalen Abflußgebiet, mit einer generalisierten Mikrometastasierung gerechnet werden muß.
Alle Studien betonen den größten Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei einem geringen Befall (ein bis drei Lymphknoten) regionaler Lymphknoten.
Von 1980 - 1982 wurden 15,2 % der Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt (in 41/42 Fällen nach dem CMF-Schema von Bonadonna, in einem Fall mit Cyclophosphamid-Monotherapie).
Nach BONADONNA (13) sollte bei Anwendung des CMF-Schemas mindestens 85 % der errechneten Dosis verabreicht werden, was bei unseren Patientinnen zu 61,9 % der Fall war.
BONADONNA (15) konnte in seinen Studien zeigen, daß es für die Rezidivfreie- und für die Überlebenszeit keine Rolle spielt, ob 6 Zyklen oder

12 Zyklen CMF verabreicht werden, wichtig ist jedoch die Gabe einer vollen Dosis.
So erhielten im 6. Zyklus 51 % der behandelten Patientinnen mehr als 85 % der errechneten Dosis, während es im 12. Zyklus nur noch 20 % waren.

Eine adjuvante Hormontherapie, die durch weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit als die gängigen Zytostatika gekennzeichnet ist, wird in jüngster Zeit immer mehr diskutiert. Endgültige Aussagen können, so auch WANDER und NAGEL (113) derzeit noch nicht gemacht werden, da noch keine ausreichenden Erfahrungsergebnisse vorliegen.
MAASS (72) und andere Autoren (71, 116) sprechen von besseren Behandlungsergebnissen durch eine zusätzliche endokrine Therapie bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren im Tumorgewebe.
WANDER (114) spricht für einen frühen Einsatz der Hormontherapie bei massiv infiltrierten axillären Lymphknoten und bestehender Kontraindikation zur Chemotherapie, hält aber den routinemäßigen Einsatz einer adjuvanten Hormontherapie für verfrüht.
Im Rahmen einer Studie wurden 19,9 % unserer Patientinnen mit dem Antiöstrogen Tamoxifen (Nolvadex^{R}) behandelt. Da jedoch der Beobachtungszeitraum sehr kurz und die Fallzahl zudem gering sind, können wir keine gültigen Ergebnisse zum Einfluß einer adjuvanten Hormontherapie zeigen.

Auftreten eines Rezidivs

Da dieser Arbeit ein sehr kurzer mittlerer Beobachtungszeitraum von 17,3 Monaten zugrunde liegt, kann die Rezidivhäufigkeit nur eingeschränkt mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden, da in der Regel über einen längeren Beobachtungszeitraum berichtet wird. Aus vielen Untersuchungen (35,36,40,109) geht hervor, daß die Rezidivhäufigkeit vor allem von der Tumorgröße und dem Befall regionaler Lymphknoten bestimmt wird. Dies können wir ebenfalls bestätigen.
In unserem Kollektiv finden wir bei 9,4 % der Patientinnen ein lokales Rezidiv bzw. eine Fernmetastasierung, wobei in 3,2 % ein rein lokoregionales Rezidiv, in 4,3 % ein lokoregionales Rezidiv und zusätzliche Fernmetastasierung und in 9 % eine Fernmetastasierung,überwiegend in das Skelettsystem, festgestellt werden konnte.

Die Bestimmung der zytoplasmatischen Östrogen- und Progesteronrezeptoren hat sowohl für den Behandlungsplan als auch die Prognose des Mammakarzinoms eine wichtige Bedeutung.
So soll in dieser Arbeit eine zweite Fragestellung beantwortet werden:
Welche Erfahrungen konnten an der I. Universitäts-Frauenklinik mit der Bestimmung der Hormonrezeptoren und der Abhängigkeit von Alter, Menopausenzustand, Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Histologie des Primärtumors sowie Vergleiche der einzelnen Rezeptorkonstellationen bezüglich rezidivfreier Zeit und Gesamtüberleben, gemacht werden.

Die Notwendigkeit einer Rezeptorbestimmung für die Erkennung der Hormonabhängigkeit des Mammakarzinoms ist allgemein anerkannt. (5,19,32,34, 43,54,63,80,107)
So berichten viele Autoren (5,19,32,34,43,54, 63,80,107), daß beim metastasierenden Mammakarzinom Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven Tumoren in 60 % auf eine endokrine Therapie ansprechen. Bei zusätzlicher Bestimmung des Progesteronrezeptors erhöht sich der Prozentsatz auf 84 %. FAKESZ (34) und NICOLO (85) konnten noch die Bedeutung einer weiteren Bestimmung des nukleären Östrogenrezeptors zeigen. Sind sowohl cytoplasmatischer als auch nukleärer Östrogenrezeptor positiv, so erhöht sich die Ansprechrate auf eine endokrine Therapie auf 100 %.

Diese Arbeit beschäftigt sich jedoch nicht mit dem metastasierenden Mammakarzinom (zum Zeitpunkt der Operation lag nur in 2 Fällen ein Stadium M_1 vor) und geht daher nicht auf die Ansprechrate auf eine endokrine Therapie ein, kann jedoch andere wichtige Beziehungen zwischen Hormonrezeptoren und klinischen Daten zeigen.

Tabelle (25) des Untersuchungsteils zeigt die vier möglichen Befundkonstellationen der Rezeptoranalyse (Er+/PR+, Er+/PR-, Er-/PR+, Er-/PR-).

Unsere Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Angaben der meisten Arbeitsgruppen (9,41,44,54, 106,110), während MAASS und JONAT (74) und LESSER (68) für die Konstellation Er+/PR+ einen niedrigeren Wert fanden (23 %, 20 % im Vergleich zur I. UFK: 51,8 %).
EIERMANN (29) fand die Rezeptorkombination Er-/PR+ in einem prozentualen Anteil von 18,9 %, während

alle übrigen Autoren, so auch die I. UFK über Werte zwischen 2 % und 9 % und damit,über einen deutlich niedrigeren prozentualen Anteil, berichten. (I. UFK: ER-/PR+ in 6,5 %)
Diese Unterschiede können zum Teil auf den in den einzelnen Laboratorien noch nicht einheitlicher Grenze von positivem und negativem Rezeptorbefund beruhen.
An der I. Universitäts-Frauenklinik wird ein positiver Rezeptorbefund ab einem Gehalt von $\geq$10 fmol/mg Protein angenommen. Viele Autoren (3, 29,34,36, 48,54,60,61,63,76,87,88) setzen die Grenze positiv-negativ ebenfalls bei 10 fmol/mg Protein, während in anderen Berichten (19,91,102,108,119) die Grenze bei 20 fmol/ mg Protein, bei GITSCH (42) sogar bei 50 fmol/mg Protein. Bei anderen Autoren (9,14,21,23,46,95,96,106) wiederum liegt die Grenze bei Werten zwischen 3 und 9 fmol/mg Protein.

Altersverteilung in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Patientinnen mit der Rezeptorkonstellation Er+/PR- zeigten das höchste Durchschnittsalter von 59,1 Jahren. Diese Feststellung konnte auch STEWART et al (105) bestätigen. STEWART (105) fand einen Wert von 58,5 Jahren und konnte zeigen, daß Patientinnen mit der Rezeptorkonstellation Er+/PR- signifikant älter waren als die Patientinnnen der übrigen Gruppen, was für unser Patientengut ebenfalls zutrifft.
Wie auch bei STEWART (105) fanden wir das niedrigste Durchschnittsalter bei Patientinnen mit östrogenrezeptorpositiven und progesteronrezeptornegativen Tumoren (I. UFK: 48,8 Jahre vs STEWART (105): 50,6 Jahre).
Die übrigen Autoren (47,68,70,94) zeigen Durchschnittswerte für östrogenrezeptorpositive und östrogenrezeptornegative Patientinnen ohne Berück-

sichtigung des Progesteronrezeptors. Bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen fanden wir ein Durchschnittsalter von 57,6 Jahren, bei den östrogenrezeptornegativen einen Wert von 52,4 Jahren und damit ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter. Dies entspricht auch den Ergebnissen von LESSER (68), HANSELMANN (47) und STEWART(105), während LIPPMANN (70) bei östrogenrezeptornegativen Patientinnen ein etwas höheres Durchschnittsalter als für östrogenrezeptorpositive Patientinnen und RUBENS (94) keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen fand.
Vergleicht man die beiden Altersgruppen $<$ 50 Jahre und $\geq$ 50 Jahre miteinander, so können wir zeigen, daß bei Rezeptorkonstellationen Er+/PR+, Er+/PR- und Er-/PR- ein Drittel der Patientinnen jünger als 50 Jahre und zwei Drittel der Patientinnen älter als 50 Jahre waren. Eine ähnliche Verteilung zeigen auch andere Autoren (47,57,87).
Auffallend sind Patientinnen bei denen kein Östrogenrezeptor, jedoch die Anwesenheit des Progesteronrezeptors nachgewiesen werden kann. Hier zeigt sich ein umgekehrtes Verhältnis: zwei Drittel der Patientinnen sind jünger und nur ein Drittel älter als 50 Jahre. Auch ETZRODT (32) konnte progesteronrezeptorpositive und östrogenrezeptornegative Patientinnen fast ausschließlich in der jüngeren Altersgruppe ($<$ 50 JAHRE) finden. Er nimmt hierfür an, daß der Östrogenrezeptor durch endogenes Östradiol besetzt und damit maskiert ist, da die Synthese des Progesteronrezeptors durch einen funktionierenden Östrogenrezeptor induziert wird.

Menopausenzustand in Abhängigkeit vom Rezeptorverhalten

Die Feststellung vieler Untersucher (25,27,43,54, 57,63,68,70,87,100,115,119), daß der Östrogenrezeptorgehalt im Tumorgewebe postmenopausaler Frauen höhere Werte erreicht als in Tumoren prämenopausaler Patientinnen, kann auch von unserer Seite bestätigt werden.
So fanden wir einen mittleren Östrogenrezeptorgehalt von 34 fmol/mg Protein bei prämenopausalen Patientinnen und von 71 fmol/mg Protein bei postmenopausalen Patientinnen, während ein solcher Unterschied für den Progesteronrezeptor nicht gezeigt werden kann.
Ähnliche Werte und die Diskrepanz beim Östrogenrezeptor nicht jedoch beim Progesteronrezeptor fanden auch andere Arbeitsgruppen (15,43,47,56, 63,110).
Ein Drittel unserer 139 Patientinnen waren prämenopausal, zwei Drittel postmenopausal.
Die Verteilung auf die einzelnen Rezeptorkonstellationen sind in der Prä- und Postmenopause in etwa gleich. Eine Ausnahme macht jedoch die Gruppe mit der Kombination ER-/PR+. Prämenopausale Patientinnen zeigen einen östrogenrezeptornegativen und progesteronrezeptorpositiven Befund in 13,3 %, während bei postmenopausalen Patientinnen dies in 3,2 % der Fall ist.
Daß die Konstellation ER-/PR+ bei postmenopausalen Patientinnen in einem niedrigeren prozentualen Anteil auftritt wird auch von anderer Seite bestätigt (42,44,58,110,113).
WITLIFF (118) fand diese Konstellation wesentlich häufiger als die übrigen Arbeitsgruppen,

jedoch ebenfalls bei prämenopausalen Patientinnen mit einem höheren Anteil als bei postmenopausalen Patientinnen
Einen ER-/PR- - Befund findet MACIAS (76) deutlich häufiger bei prämenopausalen Patientinnen, auch WITLIFF (118) sowie GITSCH und SALZER (42) können dies zeigen, während in unserem Patientengut mit 22,2% und 28,7 % kein wesentlicher Unterschied vorliegt.
So sind unsere Werte auch deutlich unter denen von MACIAS (76) und GITSCH (42) gelegen, die bei prämenopausalen Patientinnen in 60 % und 62,8 % weder Östrogen- noch Progesteronrezeptoren im Tumorgewebe nachweisen können.
GITSCH (42)setzt jedoch die Grenze positiver - negativer Rezeptorgehalt bei 50 fmol/mg Protein während an der I. Universitäts-Frauenklinik die Grenze bei 10 fmol/mg Protein liegt und so ein höherer prozentualer Anteil rezeptornegativer Patientinnen bei GITSCH (42) erklärt werden kann. MACIAS (76) setzt die Grenze ebenso wie wir bei 10 fmol/mg Protein.

Histologie

Nach MAASS (74) und BAHNSEN (5) und auch anderen Autoren (33,60,68,87,93,100) gibt es keine histopathologischen Charakteristika, die die Ausbildung der Steroidhormonrezeptoren voraussagen würden.
Auch in unseren Untersuchungen konnte keine Korrelation zwischen histologischem Typ des Mammakarzinoms und der Ausbildung der Hormonrezeptoren gefunden werden.
Einen statistisch signifikanten Unterschied können wir jedoch sowohl beim invasivem Mammakarzinom als auch bei den Karzinomsonderformen zeigen.
So fanden wir ein invasives Mammakarzinom signifikant häufiger bei Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus (ER-/PR- : ER+/PR+ = 86,5 % : 79,2 %, $p < 0,01$).
Die Karzinomsonderformem, die als prognostisch günstiger angesehen werden, fanden sich signifikant häufiger bei Patientinnen mit rezeptorpositivem Tumor (ER+/PR+ : ER-/PR- = 20,8 % : 8,1 %, $p < 0,01$).

So schreibt VON MAILLOT (77), daß das medulläre Karzinom überwiegend östrogenrezeptor positiv sei, während andere Autoren (68,87,93,100,115) dem medullären Karzinom eher einen negativen Östrogenrezeptorstatus zuordnen. MANTOUVALOS (81) findet bei 10 Fällen mit medullärem Karzinom in 6 von 10 Fällen einen negativen und in 4 von 10 Fällen einen positiven Östrogenrezeptorgehalt.
Wir konnten ein medulläres Karzinom in 2 Fällen (1,4 %) finden, wobei in einem Fall die Rezeptoren positiv, im anderen Fall jedoch negativ waren, so daß, schon wegen der geringen Fallzahl, keine Schlußfolgerung auf ein bestimmtes Rezeptorverhalten gezogen werden kann.
LESSER (68) und EUSEBI (33) betonen, daß das lobuläre Mammakarzinom zu einem hohen Anteil Östrogenrezeptor positiv sei. Auch diese Karzinomform trat bei uns nur in einem geringen Prozentsatz (3 Fälle = 2,2 %) auf, wobei in 2 von 3 Fällen Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden konnten; aber ebenso wie beim medullären Karzinom kann auch hier keine Beziehung zum Rezeptorverhalten hergestellt werden.
SIVERSWÄRD (100) betont, daß das papilläre Karzinom im Vergleich mit allen übrigen histologischen Formen den höchsten Östrogenrezeptorgehalt aufweise. Ebenso schreibt WESTERBERG (115) dem gut differenzierten papillären Karzinom einen hohen Östrogenrezeptorgehalt zu. MEURET (82) beschreibt für das papilläre Karzinom die höchste 5-Jahres-Überlebensrate von 89 %. Ein papilläres Mammakarzinom trat bei unseren Patientinnen jedoch nicht auf.
Die histologische Form des tubulären Mammakarzinoms finden wir jedoch überwiegend (in 10/11 Fällen)

bei positivem Östrogenrezeptorstatus. Bei neun von diesen 10 Patientinnen konnte auch der Progesteronrezeptor nachgewiesen werden.
BECHER (7) schreibt dem tubulären Karzinom, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, eine bessere Prognose hinsichtlich Lymphknotenmetastasierung und Überlebenszeit zu. Vielleicht unterstreicht unsere Assoziation des tubulären Karzinoms zu positiven Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus diese Feststellung. Unsere Fallzahl ist jedoch auch hier so gering, daß kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden kann.
Das nicht invasive intraduktale Karzinom zählt ebenfalls zu einer Tumorform, der, was Rezidivrate und Überlebenszeit betrifft, eine bessere Prognose zugesprochen wird. Man würde daher wahrscheinlich eher mit dem Nachweis von Rezeptoren rechnen. Wie aber auch PARL (87), der beim nicht invasiven intraduktalen Karzinom überwiegend östrogenrezeptornegative Fälle fand, können wir bei den beiden Fällen des Mammakarzinoms mit nicht invasivem intraduktalem Wachstum ebenfalls keine Steroidhormonrezeptoren nachweisen.

Nach BAHNSEN (5) und NAGEL (84) geht die Ausbildung der Steroidhormonrezeptoren parallel mit dem Differenzierungsgrad der Tumore. So sind schlecht differenzierte Tumore in einem hohen Prozentsatz Östrogenrezeptor negativ. An der I. Universitäts-Frauenklinik wurde der Reifegrad der Mammakarzinome nur in einigen wenigen Fällen bestimmt, so daß wir zu diesem Punkt keine vergleichenden Aussagen machen können.

Tumorgröße in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

Wie auch im Schriftum (3,41,43,53,58,79,87,119) konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Tumorgröße und Rezeptorstatus finden.

Für unser Patientenkollektiv scheint zwar der prozentuale Anteil der Fälle mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor im Tumorstadium pT_1 höher zu sein als bei fehlenden Rezeptoren, jedoch ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.
Im Stadium pT_2 und pT_3 finden wir keinen Unterschied zwischen der rezeptorpositiven und der rezeptornegativen Gruppe. MC GUIRE (43), GEYER (41) und KAUFMANN (58) beschreiben eine umgekehrte Korrelation zwischen Tumorgröße und Östrogenrezeptor: " Größere Tumore seien häufiger östrogenrezeptornegativ. "
Unsere Fallzahlen waren in Stadium pT_3 und pT_4 so gering, daß wir darüber keine Aussagen machen können. So trat das Tumorstadium pT_4 nur einmal auf, die Hormonrezeptoren konnten in diesem Fall nicht nachgewiesen werden.

Lymphknotenbefall in Korrelation zum Rezeptorstatus

Völlige Übereinstimmung herrscht in der Literatur (32,44,51,57,82,113) über die Priorität der Lymphknotenmetastasierung als prognostischer Faktor.
Einige Autoren (32,82) sehen Tumorgröße und Lymphknotenmetastasen nicht als unabhängige Größen. FISHER et al (36) fanden keine Korrelation zwischen Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen und Tumorgröße.

So scheint die Frage, ob zwischen Rezeptorstatus und Lymphknotenmetastasierung eine Korrelation besteht von größerer Bedeutung zu sein.
Für unser Patientengut können wir eine nahezu gleiche Verteilung hormonrezeptornegativer und - positiver Fälle im Stadium pN_0 und pN_1 zeigen. In den Stadien pN_2 und pN_3 sind die Fallzahlen jedoch wiederum zu gering, um darüber eine Aussage machen zu können.
Wie jedoch auch MILLIS (83) und andere Autoren (51,53,56,113,) beschreiben, scheint der Befall von mehr als vier Lymphknoten prognostisch ungünstig zu sein.
Für Patientinnen mit positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor, konnten wir diese prognostisch ungünstige Situation in 26,5 %, bei fehlenden Rezeptoren jedoch in 50 % finden. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.
So können wir, wie auch andere Autoren (20,32, 54,57,79,93,) beschreiben, keinen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der axillären Lymphknotenmetastasierung und dem Steroidhormonrezeptorgehalt des Primärtumors finden.
Die drei verschiedenen Arten der Tumorabsiedlung ins Lymphknotensystem, die Tumorzellembolie, die Mikro- und Makrometastasen untersuchten wir ebenfalls in Korrelation mit dem Östrogen- und Progesteronrezeptor.
Eine Tumorzellembolie konnten wir in fünf Fällen finden. Alle fünf Patientinnen hatten einen östrogen- und progesteronrezeptorpositiven Tumor.
Mikrometastasen fanden wir häufiger bei rezeptorpositiven Patientinnen, Makrometastasen und peri-

noduläres Tumorwachstum dagegen häufiger bei Patientinnen mit rezeptornegativem Mammakarzinom. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt jedoch nicht vor. Ebenso fanden sich hierzu keine Vergleiche im Schriftum.

Adjuvante Hormon- und Chemotherapie in Korrelation zum Rezeptorstatus

Die adjuvante Chemo- und Hormontherapie, die bereits im Anschluß an die Operation des Mammakarzinoms eingesetzt wird und gegen okkulte Mikrometastasen gerichtet ist, ist von großem klinischen Interesse.JERABEK (55) betont, daß der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bereits eindeutig nachgewiesen ist, was die Studien von BONADONNA (13,14,15) unterstreichen. Über den Nutzen einer adjuvanten Hormontherapie liegen nur wenige Ergebnisse vor.
Vorläufige Ergebnisse der KOPENHAGNER STUDIE (55) berichten über eine Senkung der Rezidivrate durch adjuvante Hormontherapie, wobei prämenopausale Patientinnen mit Tamoxifen und postmenopausale Patientinnen mit Tamoxifen oder Diethylstilbestrol behandelt wurden. WALLGREN (112) schreibt über eine adjuvante Tamoxifengabe für 2 Jahre nach der Mastektomie. Er konnte zeigen, daß ein längeres rezidivfreies Intervall und eine längere Überlebenszeit erreicht werden konnten, wobei die Ergebnisse keine Unterschiede zwischen Patientinnen mit positivem oder negativem Rezeptorstatus ergaben. WALLGREN (112) betont, daß der Rezeptorstatus des Primärtumors das Ansprechen auf eine adjuvante Therapie mit Tamoxifen nicht vorhersagen kann (WALLGREN untersuchte jedoch nur postmenopausale Frauen).

MC GUIRE (44) sieht den Sinn einer endokrinen Therapie nur bei Patientinnen mit hohem Östrogenrezeptorgehalt oder positivem Östrogen- und Progesteronrezeptor.
Daß die adjuvante Chemotherapie das Rezidiv verzögern und das Gesamtüberleben verlängern kann, berichten mehrere Autoren (13,14,15,25,50,55,71,72).
Unterschiedliche Meinung herrscht jedoch über die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus.
HILF (50) sieht im Östrogenrezeptorstatus weder für das Ansprechen auf Chemotherapie noch für den Verlauf der Erkrankung eine Bedeutung, auch JAKESZ spricht dem Östrogenrezeptorstatus keine Bedeutung in Bezug auf das Ansprechen auf adjuvante Chemotherapie zu.
BONADONNA (14,15) und MAASS (72) sehen keine Korrelation zwischen Rezeptorstatus und adjuvanter Chemotherapie was rezidivfreies Intervall betrifft.
BONNADONNA (15) zeigt jedoch eine höhere Überlebensrate nach adjuvanter Chemotherapie bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen und sieht dies als Beweis gegen die Behauptung, daß östrogenrezeptornegative Tumore besser auf eine Polychemotherapie ansprechen (wie von LIPPMANN (72) dargestellt wurde).
WANDER (114) fordert als Indikation für eine adjuvante Chemotherapie eine prämenopausale, östrogenrezeptornegative Patientin und einen Lymphknotenbefall von ein bis drei Lymphknoten.
So sieht auch WILMANNS (116) keinen Effekt einer adjuvanten Chemotherapie in der Postmenopause.
In der Prämenopause, so betont er, sei der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie unabhängig vom Rezeptorstatus des Primärtumors.

DESOMBRE (25) beschreibt eine Verzögerung des Rezidivs nach adjuvanter Chemotherapie besonders bei prämenopausalen Patientinnen.
Als Therapieempfehlung schlägt CIATTO (20) für nodal-nagative Patientinnen keine postoperative Therapie; für prämenopausale nodal-positive Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie mit CMF und für postmenopausale nodal-negative Patientinnen eine adjuvante Hormontherapie vor; er berücksichtigt dabei jedoch nicht den Rezeptorstatus.
OSBORNE (86) wie auch WANDER und NAGEL (114) halten eine Therapieplanung ohne Kentnisse des Rezeptorstatus für nicht günstig, da wesentliche Merkmale des Tumors nicht berücksichtigt werden.
So schlägt OSBORNE (86) eine adjuvante Chemotherapie bei nodal-negativen und nodal-positiven Patientinnen mit fehlendem Östrogenrezeptor vor.
Eine adjuvante endokrine Therapie sollte nach OSBORNE (86) bei nodal-positiven, östrogenrezeptorpositiven Patientinnen zur Anwendung kommen.
In jüngster Zeit wird nun die kombinierte Hormon- und Chemotherapie diskutiert. LIPPMANN (71) weist auf die bekannte Tatsache hin, daß die meisten Tumore heterogen (Rezeptor positiv sowie Rezeptor negativ) sind und empfiehlt deshalb die kombinierte Hormon-Chemotherapie. WILMANNS (116) konnte durch die frühzeitige kombinierte Antiöstrogen- und Chemotherapie eine Verbesserung der bisherigen Ergebnisse in Bezug auf rezidivfreies Intervall und Überlebenszeit zeigen.
An der I. Universitäts-Frauenklinik wurden von 1980 - 1982 , 26 Patientinnen mit einer adjuvanten Chemotherapie (CMF-Schema nach BONADONNA(9) behandelt. Bei 17 der 26 Patientinnen lag ein positiver, bei 5 Patietninen ein negativer Rezeptorstatus vor.
(Vier weitere Fälle verteilen sich auf die Gruppen ER+/PR- und ER-/PR+).

Eine adjuvante Hormontherapie (mit Tamoxifen) erhielten ebenfalls 26 Patientinnen (18,7 %). Positive Hormonrezeptoren lagen bei 13 Patientinnen, eine negative Rezeptorkonstellation bei 8 von 26 Patientinnen vor.
Eine kombinierte adjuvante Hormon- und Chemotherapie fand an unserem Hause keine Anwendung.
Bezüglich rezidivfreier Zeit und Überlebenszeit, in Abhängigkeit einer adjuvanten Therapie,können wir wegen des kurzen Beobachtungszeitraums und der geringen Fallzahlen keine Ausssagen treffen.

Rezidiv und Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus

WITLIFF (118) weist darauf hin, daß die Anwesenheit des Östrogenrezeptors im Primärtumor zu 75 % bis 85 % dem in der Metastase entspricht. Deshalb, so fordert er, sei eine Rezeptoranalyse bei jedem Primärtumor indiziert, wenn auch zum Zeitpunkt der Operation noch keine Metastasen vorliegen, zumal nicht von jeder Metastase (z. B. Knochen, Gehirn) später Gewebe zur Rezeptoranalyse gewonnen werden kann.
Unsere Ergebnisse berichten , wie bereits mehrfach erwähnt, über eine relativ kurze mittlere Beobachtungszeit von 17, 3 Monaten. So trat innerhalb dieses Zeitraums in 15,1 % (21/139 Fällen) ein Rezidiv bzw. eine Fernmetastasierung auf.
Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Monaten berichten auch JAKESZ (53), der eine Rezidivhäufigkeit von 18 % und BÖHM (10), dessen Ergebnissen denen der I. Universitäts-Frauenklinik entsprechen. BÖHM (10) findet bei östrogenrezeptorpositiven Fällen in 17 % und bei östrogenrezeptornegativen Fällen in 36 % und damit häufiger eine Metastasierung.

An der I. Universitäts-Frauenklinik war die Rezidivhäufigkeit in der Gruppe der Patientinnen mit fehlenden Rezeptoren etwas häufiger als in der ER+/PR+ - Gruppe (jedoch nicht statistisch signifikant). Diese Beobachtung kann durch die Studie von KAUFMANN (57) unterstützt werden, der ebenfalls bei Tumoren mit negativem Rezeptorgehalt eine höhere Rezidivhäufigkeit zeigen konnte. KAUFMANN (57) berichtet desweiteren über eine umgekehrte Beziehung zwischen Progesteronrezeptor -Menge und Rezidivhäufigkeit und betont, daß er diese Beziehung nur beim Progesteronrezeptor, jedoch nicht beim Östrogenrezeptor fand.
Über eine Beziehung zwischen Rezeptormenge und Rezidivhäufigkeit können wir nicht berichten, fanden aber bei fehlendem Progesteronrezeptor (ER+/PR-) auch eine etwas höhere Rezidivhäufigkeit als bei fehlendem Östrogenrezeptor (ER-/PR+). Die Fallzahlen sind in diesen Gruppen wiederum zu gering, um daraus Schlüsse ziehen zu können.

Die Lokalisation der Metastasen zeigt bei unserem Patientengut folgende Verteilung:
Bei neun Patientinnen (6,5 %) fanden wir ein rein loko-regionales Rezidiv, wobei in 5 von 9 Fällen positive und in 3 von 9 Fällen keine Rezeptoren nachgewiesen wurden. Einmal trat die Konstellation ER-/PR+ auf.
WANDER und NAGEL (113) berichten, daß zwei Drittel aller Lokalrezidive innerhalb von zwei Jahren nach Operation des primären Mammakarzinoms auftreten und dies Ausdruck der Generalisation sei.

Eine Fernmetastasierung in das Skelettsystem und in nicht ossäre Organe trat in 17 Fällen (12,2 %) auf, wobei in jeweils 7 Fällen eine Rezeptorkon-

stellation ER+/PR+ und ER-/PR- auftrat. Dreimal konnte zwar der Östrogenrezeptor, nicht jedoch der Progesteronrezeptor nachgewiesen werden.
Unsere Patientinnen zeigten überwiegend Skelettmetastasen, was auch SAAMAN (15) für sein Patientengut feststellen konnte. An zweiter Stelle folgt das lokale Rezidiv; viscerale Organe und die Haut waren in etwa gleich häufig befallen.
Unsere Fallzahlen sind insgesamt sehr gering und so können wir keine Korrelation zwischen Metastasenlokalisation und Rezeptorstatus finden.
WITLIFF (118) sieht ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Rezeptorstatus und Ort der Metastasierung während RUBENS (94) und DESOMBRE (25) Skelett- und Hautmetastasen überwiegend bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen, eine Metastasierung in viscerale Organe und das Gehirn überwiegend bei Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus fanden.
Wir untersuchten an unserem Patientengut die Rezidivhäufigkeit auch in Abhängigkeit von Rezeptorstatus und Lymphknotenbefall.
Für nodal-negative Patientinnen und solche mit einem Befall von ein bis drei Lymphknoten können wir keinen Unterschied zwischen der rezeptorpositiven und der rezeptornegativen Gruppe finden (N_0: Rezidivhäufigkeit 9,4 - 12,5 % , N_1(1-3 Lymphknoten): Rezidivhäufigkeit 8,0 - 10,0 %)
Bei einem Befall von vier und mehr Lymphknoten zeigten die Gruppen ER+/PR+ und ER-/PR- jedoch deutliche Unterschiede. So tritt innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraums von 17,3 Monaten

in der rezeptorpositiven Gruppe in 33,3 % und in der rezeptornegativen Gruppe in 50 % ein Rezidiv auf.
Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 14 Monaten konnte auch KINNE (61) bei nodal-positiven Patientinnen mit einer Tumorinfiltration von vier und mehr Lymphknoten bei östrogenrezeptorpositiven Patientinnen in 27% und bei östrogenrezeptornegativen Patientinnen in 62 % ein Rezidiv finden, was unseren Ergebnissen entspricht.
Auch AAMDAL (1) und ALLEGRA (108) sehen,was das rezidivfreie Intervall betrifft, eine Bedeutung des Rezeptorstatus nur bei gleichzeitigem Befall von axillären Lymphknoten.
Ebenso erkennen BLAMEY (20) und HOWART (51) den prognostischen Wert des Östrogenrezeptors nur bei gleichzeitigem Befall axillärer Lymphknoten an.

Nach Angaben von MC GUIRE (107) beeinflußt der Östrogenrezeptor signifikant die rezidivfreie Überlebensrate unabhängig vom axillären Lymphknotenstatus, was den Ergebnissen anderer Autoren (19,25, 102,108) entspricht. CAFFIER (19) konnte,bei positivem Rezeptorstatus ein 2-Jahres-Rezidivrate von 14-20 %, bei negativen Rezeptoren jedoch eine Rate von 36 - 41 %, unabhängig von bekannten prognostischen Kriterien, finden.
WESTERBERG (115) berichtet, daß in seinem Kollektiv mit steigendem Östrogenrezeptorgehalt die Rezidivhäufigkeit abnimmt, von anderer Seite (58,96) wird, was die Rezidivhäufigkeit betrifft, die Anwesenheit des Progesteronrezeptors als wesentliches prognostisches Kriterium gesehen.

Die Ergebnisse von STEWART (106) zeigen, daß die Hormonrezeptoren zwar einen signifikanten Einfluß auf die Überlebenszeit, jedoch nicht auf das rezidivfreie Intervall ausüben.
Wir fanden für die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Kollektiven ER+/PR+ und ER-/PR- keinen Unterschied, wenn keine oder ein bis drei Lymphknoten befallen waren, jedoch sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich bei negativen Hormonrezeptoren und einem Befall von vier und mehr Lymphknoten (ER+/PR+ vs ER-/PR- 0 83 % vs 36 %).
HÄHNEL (zitiert in DESOMBRE (25)) sieht, daß die anfängliche Differenz (nach 1,5 - 2 Jahren) zwischen der östrogenrezeptorpositiven und der östrogenrezeptornegativen Gruppe sich nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren verliert
Da unsere Untersuchungen sich nur auf einen kurzen Beobachtungszeitraum beschränken, müßten längerfristige Ergebnisse abgewartet werden, um zu den unterschiedlichen Standpunkten in der Literatur Stellung nehmen zu können. Wir sehen jedoch die Tendenz, daß bei Patientinnen mit positiven Rezeptoren (unter Betrachtung nodal-positiver Fälle mit vier und mehr infiltrierten Lymphknoten) die Rezidivhäufigkeit geringer und die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit höher ist, als bei rezeptornegativen Patientinnen.

<u>kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten einer Metastase</u>

Ohne Berücksichtigung des Lymphknotenstatus war bei unseren Patientinnen die Überlebenswahrscheinlichkeit nach dem Auftreten einer Metastase bei Patientinnen mit positiven Östrogen- und Progesteronrezeptoren höher, als bei solchen mit fehlenden

Rezeptoren (88 % versus 41 %).
Zwar können wir nur über geringe Fallzahlen berichten, sehen aber, wie bei vielen anderen Autoren (9,21,22,23,24,29,58,96), die deutlich bessere Prognose der Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren. Geringere Rezidivhäufigkeit, längeres rezidivfreies Intervall und längere Überlebenszeit können für diese Patientinnen festgestellt werden. So sind, am Ende unserer Studie, in der rezeptorpositiven Gruppe 2,8 % der Patientinnen und in der rezeptornegativen Gruppe 12 % der Patientinnen verstorben. OSBORNE (86) sieht nach zwei Jahren eine Todesrate bei Patientinnen mit positiven Hormonrezeptoren von 12 %, bei solchen mit negativen Rezeptoren bei 22 % und damit ebenfalls in einem höheren Anteil.

Es berichten mehrere Autoren (21,23,24,58,110), daß der Östrogenrezeptor als Prognosefaktor gewertet werden muß, der sich dabei als unabhängig von anderen klinisch bekannten prognostischen Kriterien erwiesen hat.
Wie MC GUIRE (43) und andere Autoren (9,21,76, 88,89,96) in jüngster Zeit betonen, ist jedoch die prognostiche Aussagekraft des Progesteronrezeptors noch höher einzuschätzen als die des Östrogenrezeptors.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1980 - 1982 wurden an der I. Frauenklinik der Universität München 276 Patientinnen an einem primären Mammakarzinom operiert. Bei 164 Patientinnen wurden Hormonrezeptoren im Tumorgewebe bestimmt.
Teil I dieser Arbeit beschreibt die Patientengruppen mit und ohne Hormonrezeptoranalyse, wobei sich die Gruppen in zwei Punkten unterscheiden: 1.) karzinomverdächtiger Tast - und Mammographiebefund, 2.) Tumormetrie

Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre. Ein familiäres Mammakarzinom zeigten 8,3 % der Patientinnen, eine maligne Erkrankung in der Anamnese fand sich bei 10,1 % der Fälle.
Das führende Symptom der Erkrankung war ein derber tastbarer Knoten. Die linke Brust war in unserem Patientengut etwas häufiger befallen; bevorzugter Sitz war der obere äußere Quadrant.
Was die Treffsicherheit der diagnostischen Verfahren betrifft, war für die Mammographie das beste Ergebnis erzielt worden. Er ergab sich für die Mammographie eine Treffsicherheit von 91,6 %, für die klinische Untersuchung von 88,6 % und für die Mammasonographie von 87,5 %. Erhöht werden kann die Treffsicherheit durch die kombinierte Anwendung der gängigen Verfahren.
Die mit 84,5 % am häufigsten angewandte Operationsmethode war die einfache Mastektomie mit Ausräumung der Axilla. Postoperativ nachbestrahlt wurden 69,6%,

eine adjuvante Chemotherapie erhielten 15,2 %, eine adjuvante Hormontherapie 19,9 % der Patientinnen.
Die histologische Aufarbeitung des Operationspräparates zeigte in 81,5 % ein invasives und in 5,8 % ein nicht invasives Karzinom. Häufigste Karzinomform war ein nicht invasives Karzinom ohne nähere histologische Angaben, gefolgt vom szirrhösen Karzinom mit 26,1 %. Sonderformen des Mammakarzinoms wie - ein medulläres, muzinöses oder tubuläres Karzinom, ein Paget-Karzinom oder ein Sarkom - fanden wir bei 12,7 % der Patientinnen.

Die Untersuchung der axillären Lymphknoten ergab bei 48,2 % Lymphknotenmetastasen.
Während eines kurzen mittleren Beobachtungszeitraums von 17,3 Monaten trat bei 16,7 % der Patientinnen ein Rezidiv auf. Am häufigsten fanden wir ossäre Metastasen in 7,9 % gefolgt vom lokoregionalen Rezidiv in 5,8 %.

Teil II dieser Arbeit beschreibt den Zusammenhang der Östrogen- und Progesteronrezeptoren in Abhängigkeit von klinischen und prognostischen Daten.

So konnten bei 139 Patientinnen Östrogen- und Progesteronrezeptoren in den vier möglichen Befundkonstellationen angegeben werden. Am häufigsten fanden wir die Konstellation ER+/PR+ mit 51,8 %, sehr selten, in 6,5 % der Fälle die Konstellation ER-/PR+ .
Wir fanden bei prämenopausalen Patientinnen einen niedrigeren mittleren Östrogenrezeptorgehalt,als bei postmenopausalen Patientinnen, was für den Progesteronrezeptor nicht nachzuweisen war.

Das höchste Durchschnittsalter zeigte die Gruppe ER+/PR+, das niedrigste die selten vorkommende Gruppe ER-/PR-.
Der Anteil prämenopausaler zu postmenopausalen Patientinnen war in allen Gruppen 1/3 : 2/3. Die Gruppe ER-/PR+ stellt die einzige Ausnahme dar, bei ihr war das Verhältnis genau umgekehrt, nämlich 2/3 : 1/3.

Wir konnten keine Korrelation
- zwischen dem Ausmaß der axillären Lymphknotenmetastasen,
- zwischen der Tumorgröße und
- zwischen dem histologischen Typ des Mammakarzinoms

und dem Steroidhormonrezeptorstatus finden.
Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0.01$) können wir jedoch sowohl für das invasive Mammakarzinom als auch für die Karzinomsonderformen zeigen.
So konnten wir ein invasives Mammakarzinom signifikant häufiger bei Patientinnen mit östrogen- und progesteronrezeptornegativem Tumor, die Karzinomsonderformen dagegen signifikant häufiger bei Patientinnen mit hormonrezeptorpositivem Tumor diagnostizieren.

Jeweils 26 Patientinnen (je 18,7 %) wurden unabhängig vom Rezeptorstatus mit adjuvanter Chemo- und Hormontherapie behandelt.

Innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraums von 17,3 Monaten zeigten 21 der 139 Patientinnnen (15,1 %) ein Rezidiv. Die Rezidivhäufigkeit lag bei Patientinnen mit fehlenden Hormonrezeptoren etwas höher als bei Patientinnen, in deren Tumorgewebe Östrogen- und Progesteronrezeptoren gefunden wurden. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen Metastasenlokalisation und Rezeptorstatus gezeigt werden.
Die Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus ist bei nodal-negativen Patientinnen und bei Patientinnen mit einem Befall von ein bis drei

Lymphknoten in etwa gleich. Sind jedoch vier und mehr Lymphknoten befallen, finden wir bei Patientinnen mit positiven Rezeptoren (ER+/PR+) in 33 %, mit negativen Rezeptoren (ER-/PR-) jedoch in 50 % ein Rezidiv.

Die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Lymphknoten- und Rezeptorstatus zeigt zwischen rezeptorpositiver und rezeptornegativer Gruppe keinen Unterschied, solange keine oder nur ein bis drei Lymphknoten befallen sind.
Eine Lymphknoteninfiltration von vier und mehr Lymphknoten ist als prognostisch ungünstig zu werten, vor allem,wenn gleichzeitig ein negativer Rezeptorstatus vorliegt. Für die Gruppe ER+/PR+ und einem Befall von vier und mehr Lymphknoten liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 83 %, für ER-/PR- und einem Befall von vier und mehr Lymphknoten jedoch nur noch bei 36 % (mittlere Beobachtungszeit 17,3 Monate).
Die kummulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach Auftreten einer Metastasierung (ohne Berücksichtigung des Lymphknotenstatus) zeigt ebenfalls für Patientinnen mit positiven Rezeptoren einen günstigeren Wert, als für solche mit fehlenden Rezeptoren (88 % vs 41 %).

Am Ende der Studie fand sich bei rezeptorpositiven Patientinnnen eine Todesrate von 2,8 %, bei Patientinnen mit negativem Rezeptorstatus jedoch von 16,2 %.
Wie bei anderen Autoren (9,21,23,24,57,58,76,88,89,96), scheint auch bei unserem Patientengut die Tendenz zu bestehen, daß Patientinnen mit einem rezeptorpositiven Tumor eine bessere Prognose hinsichtlich der Rezidivhäufigkeit und der Überlebenswahrscheinlichkeit und eine geringere Todesrate aufweisen.
Damit soll nochmals betont werden, daß die Bestimmung der Hormonrezeptoren, neben der Vorhersage der Ansprechbarkeit auf eine Hormontherapie beim Mammakarzinom, eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AAMDAL S. et al. (1984):
Estrogen Receptors and Long-Term Prognosis
in Breast Cancer
Cancer 53: 2525-2529

2. ANDERSON D.E. (1982):
Die familiäre und genetische Prädisposition
bei Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
in: FRISCHBIER:
Die Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse,
Kap. 1
Thieme-Verlag Stuttgart

3. ANDRY G. et al. (1984):
Estrogen Receptors and Distribution of
Prognostic Factors in Primary Breast Cancer
in: LECLERCQ:
Recent Results in Cancer Research Vol 91
Clinical Interest of Steroid Hormone
Receptors in Breast Cancer
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo
141-144

4. BÄSSLER R. (1978):
Die Pathologie der Brustdrüse
Springer-Verlag Berlin Heidelberg

5. BAHNSEN J., STEGER H.-E., MAASS H., TRAMS G.
(1982):
Beziehungen zwischen Östrogenrezeptor und
Ultrastruktur der Mammakarzinome
in: JONAT W., MAASS H.,
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

6. BARTH V. (1977):
Atlas der Brustdrüsenerkrankungen
Enke Verlag Stuttgart

7. BECHER C. (1978):
Tubular Carcinoma of the Breast
Amer. J. Clin Pathol. 70, 204

8. BERG-SCHLOSSER V., ZIMMERMANN V., PRIGNITZ R.
(1981):
Die Bedeutung der postoperativen Strahlen-
behandlung zur Senkung der Lokalrezidivrate
beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 157: 705-712

9. BLOOM N.D. et al. (1980):
The Role of Progesteron Receptors in the
Management of Advanced Breast Cancer
Cancer 45: 2992-2997

10. BÖHM M. (1979):
Östrogen- und Progesteronrezeptorbestimmung
Bio Med 6, 11-13

11. BONADONNA G. et al. (1976):
Combination Chemotherapy as an Adjuvant
Treatment in Operable Breast Cancer
New England J. Med. 214,8,405-410

12. BONADONNA G. et al. (1977):
The CMF Program for Operable Breast Cancer
with Positive Axillary Nodes
Cancer 39: 2904-2915

13. BONADONNA G. et al. (1981):
Dose-Reponse Effect of Adjuvant Chemotherapy
in Breast Cancer
New England J. Med. 304, 1: 10-15

14. BONADONNA G. et al. (1980):
Estrogen-receptor status and response
to Chemotherapy in early and advanced
breast cancer
Cancer Chemother. Pharmacol. 4 : 37-41

15. BONADONNA G. et al. (1984):
Relationship between estrogen receptors
and CMF adjuvant chemotherapy
in: LECLERCQ G.:
Recent Results in Cancer Research
Clinical Interest of Steroid Hormone
Receptors in Breast Cancer
Springer-Verlag Berlin Heidelberg ,205-209

16. BUSK T., CLEMENSEN J. (1947):
The frequencies of left-sided and right-
sided breast cancer
Brit. J. Cancer 1: 345

17. BUZDAR A. U. et al. (1979):
Postoperative adjuvant chemotherapy with
Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide
and BCG-Vaccine
JAMA 242: 1509-1513

18. CAFFIER H. (1980):
Brustkrebs-Entstehung: ein multifaktorielles
Geschehen
Med. Klinik 75: 713-720

19. CAFFIER H. (1982):
Klinische Relevanz der Rezeptorenanalyse
bei Mammakarzinomen
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

20. CIATTO S. et al (1983):
Prognostic role of estrogen receptor
determination in breast cancer
Tumori 69: 527-530

21. CLARK G.M., MC GUIRE W. (1983)
Prognostic factors in primary breast cancer
Breast Cancer Research and Treatment,
3 (Suppl 1) 69-72

22. CLARK G.M. et al. (1983):
Progesterone receptors as a prognostic
factor in stage II breast cancer
New England j. Med. 309 , 1343-1347

23. COOKE T. et al. (1979):
Oestrogen receptors and prognosis in
early breast cancer
The Lancet 12, 995-997

24. CROTON R. et al. (1981):
Östrogenrezeptoren und Überlebensrate
bei frühem Mammakarzinom
Brit. Med. Journal 283, 1289-1291

25. DESOMBRE E. (1984):
Steroid receptors in breast cancer
in: MC DIVITT R. et al.
The Breast
Williams & Wilkins, Baltimore London
Chap. 7

26. DONEGAN W.L., SPRATT J.S. (1979):
Cancer of the Breast
W.B. Saunders Company Philadelphia

27. DRAFTA D. et al. (1983):
Estradiol and progesterone receptor levels in human breast cancer in relation to cytosol and plasma estrogen level
J. steroid Biochem. 4, 459-463

28. DUNN J.E. (1969):
Epidemiology and possible identification of high-risk groups that could develop cancer of the breast
Cancer (Phil) 23, 775

29. EIERMANN W:, JAWNY J. (1982):
Steroidhormonrezeptoranalysen im Mammakarzinom
Bay. Ärzteblatt 538-544

30. E.O.R.T.C.
Breast cancer cooperative group (1973):
Standards for the asessment of estrogen receptors in human breast cancer
Europ. J. Cancer 9: 379-381

31. E.O.R.T.C.
Breast cancer cooperativ group (1980):
Revision of the Standards for the asessment of hormone receptors in human breast cancer
Europ. J. Cancer 16: 1513-1515

32. ETZRODT A. et al. (1983)
Die Beziehung der Steroid-Hormonrezeptoren zum axillären Lymphknotenbefall beim Mammakarzinom
Geburtsh. u. Frauenheilk. 43: 726-731

33. EUSEBI V., PICH A., MACCHIORLATTI E., BUSSOLATI G. (1980):
Morpho-functional differentiation in lobular carcinoma of the breast
Cancer 45: 349-353

34. FAZEKAS A., FARLANE J. (!982):
Nuclear oestradiol receptors and regression of human breast cancer
The Lancet, sept. 4: 565

35. FISHER E.R. et al. (1975):
The pathology of invasive breast cancer
Cancer 36: 1-85

36. FISHER E.R. et al. (1978):
Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer
Cancer 42,4: 2025-2031

37. FISHER E.R. et al (1978):
Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol no. 4) V. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases
Cancer 42: 2032-2038

38. FRIEDEL W. et al. (1980):
10-Jahresergebnisse der Heidelberger Studie; Chirurg. Universitätsklinik Heidelberg Strahlenklinik der Universität Heidelberg

39. FRISCHBIER H.-J., LOHBECK H.U. (1977)
Frühdiagnostik des Mammakarzinoms
Thieme-Verlag Stuttgart

40. FRISCHBIER H-J. (1982):
Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse
Thieme-Verlag Stuttgart

41. GEYER H. (1982):
Hormonrezeptoren beim Mammakarzinom in
Abhängigkeit von klinischen Befunden
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

42. GITSCH E., SALZER H. (1983):
Die Bedeutung der Hormonrezeptoranalyse
für Diagnose und Therapie gynäkologischer
Malignome
Wien.klin.Wschr. 95,11: 385-388

43. MC GUIRE W., CARBONE P., SEARS M., ESCHER G.
(1975)
Estrogen receptors in human breast cancer:
An overview
in: MC GUIRE W., CARBONE P:, VOLLMER E.P.
Estrogen receptors in human breast cancer
Raven Press New York, 1-7

44. MC GUIRE W. (1978):
Hormone receptors: Their role in predicting
prognosis and response to endocrine therapy
Seminars in Oncology, 5,4: 428-433

45. HAAGENSEN C.D. (1971):
Diseases of breast
W.B. Saunders Company Philadelphia

46. HÄHNEL et al. (1979):
Prognostic value of estrogen receptors
in primary breast cancer
Cancer 44: 671-675

47. HANSELMANN R., GENTON C.Y.(1983):
Beziehung zwischen Morphologie und Steroid-
rezeptoren beim Mammakarzinom
Pathologe 4: 17-23

48. HEISE E. (1982):
Die Bedeutung des Östradiolrezeptors
für die Einschätzung der Prognose von
Mammakarzinomen
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

49. HENDERSON B.E., PIKE M.C., ROSS R.K. (1984):
Epidemiology and Risk Factors
in BONADONNA G.
Brast Cancer, Diagnosis and Management
Cancer Investigation and Management
Wiley, Chicester

50. HILF R. et al (1980):
The relative Importance of estrogen receptor
analysis as a prognostic factor for recurrence
or response to chemotherapy in women with
breast cancer
Cancer 45: 1993-2000

51. HOWAT J.M.T., BARNES D.M. (1981)
Oestrogen receptor status and management of
breat cancer
The Lancet, June 13, 1317

52. JAKESZ R. et al (1981):
Tumorhistologie und Steroidrezeptoren
beim Mammakarzinom
Onkologie 4: 73-78

53. JAKESZ R. et al (1982):
Steroidrezeptoren und Frührezidiv beim
Mammakarzinom
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

54. JAKESZ R. et al. (1982):
Östrogen- und Progesteronrezeptoren beim
primären Mammakarzinom
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

55. JERABEK R. et al. (1983):
Steroidrezeptoren und Therapie beim fortge-
schrittenen Mammakarzinom
Tumor Diagnostik und Therapie 4, 7-14

56. KAUFMANN M. (1983):
Biochemische prognostische Faktoren beim
Mammakarzinom
in: KUBLI F., NAGEL G.A., KADACH U.,
KAUFMANN M.,
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
W. Zuckschwerdt Verlag München, 46-57

57. KAUFMANN M., KLINGA K., RUNNEBAUM B., KUBLI F. (1982):
Progesteron- und Östrogenrezeptoren als prognostische Faktoren beim primären Mammakarzinom und lokoregionalem Rezidiv
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

58. KAUFMANN; M., KLINGA K. (1982):
Mögliche prognostische Kriterien zur Therapieverbesserung beim primären Mammakarzinom
Geburtsh. u. Frauenheilk. 42: 501-509

59. KELSEY J.L., HILDRETH N.G. (1983):
Breast and gynecologic cancer epidemiology
CRC Press Inc. Boca Raton, Florida

60. KERN W.H. (1979):
Morphologic and clinical aspects of estrogen receptors in carcinoma of the breast
Surgery, Gynecology + Obstetrics 148:240-242

61. KINNE D. et al. (1981):
Estrogen receptor protein in breast cancer as a predictor of recurrence
Cancer 47: 2364-2367

62. KLEIBEL F., DITTRICH G., MORITZ R.H. (1976):
Koinzidenz von Mastopathie und Mammakarzinom
Therapiewoche 26, 6942-6948
Verlag G. Braun, Karlsruhe

63. KLINGA K. et al (1982):
Abhängigkeit des Östrogen- und Progesteron-rezeptors vom Alter, Menopausenzustand und Lymphknotenbefall sowie Verteilung der Rezeptoren im Primärtumor und Lymphknoten
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

64. KOCH H.L., VOSS A.C. (1982):
Einfluß von Operationsmethode und Dosis
der Nachbestrahlung beim Mammakarzinom
Strahlentherapie 158: 139-144

65. KREUZER G., BOQUOI E. (1974):
Die Tripeldiagnostik gut- und bösartiger
Mammatumoren (Klinik, Mammografie, Zytologie)
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34: 279-286

66. KUBISTA E., KUCERA H. (1980) :
Vorsorgemedizin beim Mammakarzinom
Gynäkologische Rundschau 20: 110-116

67. LEIS H.P. (1982):
Risikofaktoren zur Entwicklung eines Mamma-
karzinoms
in: FRISCHBIER
Die Erkrankung der weiblichen Brustdrüse
S.6ff
Thieme-Verlag Stuttgart

68. LESSER M. Rosen P. et al (1981):
Estrogen and progesteron receptors in
breast carcinoma: Correlation with
epidemiology an pathology
Cancer 48: 299-309

69. LINDE VAN DER F., (1977):
Definition der Bevölkerungsgruppen mit
hohem Risiko beim Mammakarzinom
Schweizer med. Wochenschrift 107: 962

70. LIPPMANN M., ALLEGRA J. (1978):
Current concepts in cancer receptors in
breast cancer
New England J. Med. 299,17: 930-933

71. LIPPMANN M., ALLEGRA J. et al (1978):
The relation betweeen estrogen receptors
and response rate to cytotoxic chemotherapy
in metastatic breast cancer
New England J. Med. 298,22: 1223-1224

72. MAASS H.
Adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms
Deutsche med. Wochenschrift 9,108: 41-42

73. MAASS H., JONAT W. (1979):
Hormonrezeptoren und Mammakarzinom
Deutsche med. Wochenschrift 104: 893-894

74. MAASS H., JONAT W. (1979):
Steroidrezeptoren im Mammakarzinom
Bericht über ein Consensus-Meeting im
National Institute of Health, Bethesda, USA
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39: 761-764

75. MAAS H., TRAMS G., NOWAKOWSKI H. (1974):
Östrogenrezeptoren in Mammakarzinomen und
endokrine Therapie
Strahlentherapie 147,4: 381-387

76. MACIAS A., et al. (1983):
Factors associated with prognosis in human
breast cancer. IV. Progesterone receptors
and clinical factors
Neoplasma, 30,5: 593-601

77. MAILLOT VON K., et al (1982):
Steroidrezeptorstatus und histologische Prognose-Kriterien beim primären Karzinom
in: JONAT W:, MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

78, MAILLOT VON K., et al (1982):
Verteilungsmuster der Steroidrezeptoren in Karzinomen der Brust und anderer Organe
in: JONAT W., MAASS H:
Steroidhormonrezeptroen im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

79. MAILLOT VON K. (1979)
Fortgeschrittenes Mammakarzinom, Hormontherapie und Steroidrezeptoranalyse
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39: 177-186

80. MANNI A. (1983)
Hormone receptors and breast cancer
New England J. Med. 309: 1383-1384

81. MANTOUVALOS H., et al (1984):
Correlation between histopathologic features and estrogen receptor status in primary breast cancer
Int. J Gynaecol Obstet 22: 177-179

82. MEURET M. (1980):
Mammakarzinom
Grundlage, Diagnostik, Therapie, Komplikationen, Rehabilitation
Thieme-Verlag Stuttgart

83. MILLIS R.R. (1983):
Histopathologische prognostische Faktoren
beim Mammakarzinom
in: KUBLI F., NAGEL G.A., KADACH K.,
KAUFMANN M.
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
79-88
W. Zuckschwerdt Verlag, München

84. NAGEL G.A., HOLTKAMP W., Wander H:E., (1983):
Biologische und klinische Prognosefaktoren
metastasierender Mammakarzinome
in: KUBLI F., NAGEL G.A., KADACH K.,
KAUFMANN M.
Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung
91-104
W. Zuckschwerdt Verlag, München

85. NICOLO G. et al. (1984):
Sampling and storage of breast cancer tissue
for steroid receptor assays
in: LECLERCQ G.
Recent Results in Cancer Research
Clinical Interest of Steroid Hormone Receptors
in Breast Cancer
Springer-Verlag Berlin Heidelberg

86. OSBORNE C.K. et al. (1981):
Estrogen receptor in primary breast cancer
in: SCHWARTZ G.F., MARCHANT D.
Breast Disease:Diagnosis and Treatment
277-288
New York:Elsevier

87. PARL F.F., RÜDIGER P., WAGNER K. (1980):
The Histopathological evaluation of human breast cancers in correlation with estrogen receptor values
Cancer 46: 362-367

88. PICHON M:F. et al. (1984):
Prognostic value of progesteron receptors in primary breast cancer
in: Leclercq G.
Recent Results in Cancer Research
Clinical Interest of Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer
186-191
Springer-Verlag Berlin Heidelberg

89. POUILLART P. MARTIN P.M., MAGDELENAT H. (184):
The place of hormone receptors in the elaboration of a therapeutic strategy against breast cancer
in: Leclercq G.
Recent Results in Cancer Research
Clinical Interest of Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer
268-276
Springer-Verlag Berlin Heidelberg

90. REES P. (1976):
Zytodiagnostik der weiblichen Brustdrüse
in: SOOST H.J.
Lehrbuch der klinischen Zytodiagnostik
362-380
Thieme-Verlag Stuttgart

91. REUSCH K., SCHULZ K.-D., WÜRZ H.,
HERMANN F. (1982):
Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung
der Steroid-Hormonrezeptoren beim Mamma-
karzinom
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

92. RILKE F. (1984)
Influence of pathologic factors on management
in: BONADONNA G.
Breast Cancer : Diagnosis and Management
Chap. 4
John Wiley & Sons, Chichester

93. ROSEN P.P. et al (1978)
Estrogen receptor protein (ERP) and the
histopathology of human mammary carcinoma
in: MC GUIRE W.
Hormones, Receptors and Breast Cancer
Raven Press, New York

94. Rubens R.D. et al (1980):
Oestrogen receptors and response to cytotoxic
chemotherapy in advanced breast cancer
Cancer Chemother. Pharmacol. 4: 43-45

95. SAAMAN;N.A. et al (1981):
Estrogen receptor: A prognostic factor in
breast cancer
Cancer 47: 554-560

96. SAEZ S., CHEIX F., ASSELAIN B. (1983):
Prognostic value of estrogen and progesterone receptors in primary breast cancer
Breast Cancer Research and Treatment 3:345-354
Martinus Nijhoff Publishers, Boston

97. SALMON S.E., JONES S.E. (1979):
Untersuchungen der Kombination Adriamycin und Cyclophosphamid (allein oder mit anderen Substanzen) zur Behandlung des Mammakarzinoms
Onkologie 2: 1-10

98. SAUERWEIN W., REHWALD V., MÜLLER R.-D., (1984):
Ergebnisse der standartisierten postoperativen Strahlentherapie beim lokal begrenzten Mammakarzinom
Strahlentherapie 160: 137-143

98a. SELBMANN H.K., RAAB A. (1982):
SAVOD-Q, Sammel- und Auswertungssystem volldynmischer Datenbestände
Anwenderhandbuch

99. SENN H.J., MAYER A.C. (1979):
Adjuvant chemotherapy in breast cancer - Swiss co-operative studies
Cancer Treat Rev. 6: 79-85

100. SILVERSWÄRD C.et al (1980):
Estrogen receptor concentrations in 269 cases of histologically classified human breast cancer
Cancer 45: 2001-2005

101. SMITH J. A. et al. (1977):
Carcinoma of the breast
Cancer 39:527

102. SCHMIDT-RHODE P., SCHULZ K.-D., REUSCH K., WÜRZ H. (1982):
Die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie beim metastasierenden Mammakarzinom in Korrelation zum Steroidhormonrezeptorbefund
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

103. SCHOENBERG B., GREENBERG R.A., EISENBERG H. (1969):
Occurence of certain multiple primary cancers in females
J. nat. Cancer Inst. 43: 15

104. SCHOTTENFELD D., BERG J. (1971):
Incidence of multiple primary cancers
IV. Cancers of the female breast and genital organes
J. nat. Cancer Inst. 46: 161

105. STEWART J.F., RUBENS R.D. (1984):
General Prognostic Factors
in: BONADONNA G.
Breast Cancer: Diagnosis and Management
Cancer Investigation and Management
Wiley J. & Sons Ltd. Chicester

106. STEWART J.F. et al (1983):
Steroid receptors and prognosis in operable (stage I and II) breast cancer
Eur J Cancer Clin Oncol 19,10: 1381-1387

107. STOLZENBACH G., JONAT W., MAASS H., TRAMS G. (1982)
Östrogenrezeptorstatus von Mammakarzinom-Metastasen in Korrelation zum freien Intervall und zur Überlebenszeit bei sequentieller endokriner Therapie und Chemotherapie
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

108. TRAMS G. (1982):
Die Bedeutung der Steroidhormonrezeptor-bestimmung für die Therapie des Mamma-karzinoms
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

109. VALAGUSSA P., BONADONNA G.,VERONESI V. (1978):
Patterns of relapse and survival following radical mastectomy (Analysis of 716 consecutive patients)
Cancer 41: 1170-1178

110. VIHKO R., ISOTALO H. (1981):
Estrogen and progesterone receptors in breast cancer
Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 101: 29-35

111. WAGNER G.(1981):
Wer kriegt Brustkrebs ? So genau können Sie das Risiko berechnen
Hospital Tribune 17

112. WESTERBERG A. et al. (1984):
Effect of adjuvant therapy in primary
breast cancer in relation to the estrogen
receptor level
in: LECLERCQ G.
Recent Results in Cancer Research
Clinical Interest of Steroid Hormone Receptors
in Breast Cancer
214-219
Springer-Verlag Berlin Heidelberg

113. WANDER H.E., NAGEL G.A. (1984):
Mammakarzinome
W. Zuckschwerdt Verlag, München

114. WANDER H., NAGEL G. (1983):
Adjuvante Chemotherapie beim Mammakarzinom
Deutsches Ärzteblatt 80,42: 33-39

115. WESTERBERG H. et al. (1980):
Estrogen receptor level and other factors
in early recurrence of breast cancer
Int. J. Cancer 26, 429-433

116. WILMANS W., EHRHART H. (1980):
Gynäkologische Karzinome
Internistische Therapie und Nachsorge
Mammakarzinom
Monatskurse für die ärztliche Fortbildung
30,9: 3-11

117. WITLIFF J. et al (1977):
Clinical significance of molecular forms
of estrogen receptors in human breast cancer
Res. on Steroids 7: 393-403

118. WITLIFF J. (1984):
Steroid-hormone receptors in breast cancer
Cancer 53: 630-643

119. WÜRZ H., SCHULZ K.-D., CITOLER P.,
KAISER R. (1982):
Verteilung von Östrogen- Gestagen-,
Androgen- und Kortikosteroidrezeptoren
in Mammakarzinomen
in: JONAT W., MAASS H.
Steroidhormonrezeptoren im Karzinomgewebe
Enke Verlag Stuttgart

DANKVERMERK

Herrn Professor Dr. J. Zander bin ich für die Überlassung des Themas, sowie die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten in seiner Klinik zu großem Dank verpflichtet.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. J. de Waal aussprechen. Mit seinen zahlreichen Ratschlägen, seiner unermüdlichen Diskussionsbereitschaft und seinem regen Interesse hat er wesentlich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen.

Bei Frau Dr. Ch. Muthmann-Nagy möchte ich mich für die kollegiale Mitarbeit bedanken.

Herrn Kampe vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der LMU-München danke ich für seine Hilfe beim Erstellen der Datenbank.

Frau Enderle vom Speziallabor für klinische Chemie danke ich für die Einweisung in die Technik der Hormonrezeptorbestimmung.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 28. Februar 1955 in Schramberg/ Schwarzwald als viertes Kind meiner Eltern Otto Schinle und Josefine, geborene Niederberger, geboren.
Mein Vater verstarb am 06.07.1967.

Von 1962 - 1966 besuchte ich die Volksschule in Schramberg und wechselte im April 1966 auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Schramberg über. Dort legte ich am 29.05.1974 die Reifeprüfung ab.
Von Oktober 1974 bis September 1977 ließ ich mich in der Krankenpflegeschule in München-Schwabing, Kraepelinstr., zur Krankenschwester ausbilden und arbeitete von Oktober 1977 bis Oktober 1979 im Klinikum r.d. Isar als Krankenschwester.

Im November 1979 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die Ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1981 ab, ein Jahr später den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im August 1984 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Von Oktober 1984 bis September 1985 arbeitete ich als Studentin im Praktischen Jahr, zuerst an der I. Frauenklinik der Universität, dann auf der Internen Abteilung des Krankenhauses München-Neuperlach, zuletzt im Städtischen Krankenhaus Schwabing, Abteilung für Chirurgie.
Den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung legte ich am 21. November 1985 unter Vorsitz von Herrn Professor Mickan ab und erhielt am 28. November 1985 die Approbation als Ärztin.

Seit 15.März 1979 bin ich mit Dr. med. Walter Schmid verheiratet.
Am 21.06.1983 wurde unsere Tochter Sophie geboren.